

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin

Psychiatrische Klinik II

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG BEI PSYCHOTISCH
KRANKEN VOR UND WÄHREND DER BEHANDLUNG
MIT NEUROLEPTIKA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Jürgen Lorbach

aus Berlin

1969

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Psychiatrische Klinik II

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG BEI PSYCHOTISCH KRANKEN
VOR UND WÄHREND DER BEHANDLUNG MIT NEUROLEPTIKA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Jürgen Lorbach
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n
Referent: Professor Dr. med. Hanns H i p p i u s
Korreferent: Professor Dr. med. Walther P r i b i l l a



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 15. September 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
II. Der Gerinnungsablauf	6
III. Störungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse	9
A. Verminderte Gerinnbarkeit	9
a. Plasmatische Gerinnungsstörungen	10
b. Thrombocyto gene Gerinnungsstörungen	13
c. Vasogene Gerinnungsstörungen	14
B. Verstärkte Gerinnbarkeit	14
C. Gesteigerte fibrinolytische Aktivität	15
IV. Thrombosen, Embolien und hämorrhagische Diathesen bei psychotisch Kranken unter der Therapie mit Neuroleptika	15
A. Thrombosen und Embolien als Nebenwirkungen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie	15
B. Bisher vorliegende Hypothesen über den Pathomechanismus der Entstehung von Thrombosen und Embolien unter der psychiatrischen Pharmakotherapie	19
C. Hämorrhagische Diathesen als Nebenwirkungen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie	22
D. Bisher vorliegende Hypothesen über den Pathomechanismus der Entstehung von hämorrhagischen Diathesen unter der psychiatrischen Pharmakotherapie	23
V. Methodik der Blutgerinnungsuntersuchungen	25
VI. Patienten und verwendete Neuroleptika	30
VII. Ergebnisse	33
A. Ergebnisse in Absolutwerten (Mittelwert)	34
B. Statistische Ergebnisse	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

	<u>Seite</u>
VIII. Diskussion	43
A. Beeinflussung der Blutgerinnung durch toxisch-allergische Schädigung des Leberparenchyms	45
B. Beeinflussung der Blutgerinnung durch die veränderte Reaktionslage des vegetativen Nervensystems	48
IX. Zusammenfassung	54
X. Anhang	57
A. Tabellen mit Absolutwerten	57
B. Tabellen zur statistischen Auswertung	71
a. Tabellen zur FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse	71
b. Tabellen zum WILCOXON-Test	79
c. Tabellen zum Korrelationskoeffizienten τ von KENDALL	81
C. Tabelle zur Klassifizierung der Patienten	83
XI. Literaturverzeichnis	84

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1952 führten DELAY und DENIKER die Phenothiazine in die Therapie der endogenen Psychosen ein. Der weitgehende therapeutische Nihilismus in der Psychiatrie, der trotz der "klassischen" Behandlungsarten Elektrokrampf und Insulinkoma noch bestand, wurde damit durchbrochen.

Die Entwicklung der medikamentösen Therapie der endogenen Psychosen führte nicht nur zu einem Rückgang der Hospitalisierungsdauer schizophrener Patienten, sondern trug auch mit der Möglichkeit einer langfristigen ambulanten Behandlung zu einer erfolgreicherer Resozialisierung bei. Für Patienten und deren Angehörige verlor sich die noch in weiten Kreisen der Bevölkerung bestehende Angst vor der "Anstalt", denn die Atmosphäre in psychiatrischen Kliniken glich sich durch diese Entwicklung mehr und mehr den Verhältnissen anderer Krankenhäuser an.

Wenn die psychiatrische Pharmakotherapie auch einen grossen Fortschritt darstellt, so birgt sie auch - wie die medikamentöse Therapie in anderen Fachbereichen (wie z.B. die Cortison- oder die Dicumarolbehandlung in der Inneren Medizin) - therapeutische Risiken in sich.

Neben einer Reihe von psychischen Begleiterscheinungen wie Aktivierung von Symptomen der Grundkrankheit, Erregung, Halluzinose und Delir (10, 30, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 68), sind auch sehr viele somatische Begleiterscheinungen beschrieben worden. Dazu gehören neurologische (wie Parkinson-Syndrom und Dyskinesien), vegetative (Appetitlosigkeit, Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, Nausea, Hypotonie, Tachykardie, Hyposalivation, Obstipation u.a.) und eine Gruppe anderer Begleiterscheinungen (10, 25, 37, 38, 39, 40, 41, 68). Dieser Gruppe gehören neben Ödemen, Photosensibilität, Allergien und Ikterus auch Thrombosen,

Embolien und hämorrhagische Diathesen an (10,12,26,31, 32,33,36,38,39,40,54,61,75).

Unter der Vielzahl der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Psychosen mit Neuroleptika sind Gerinnungsstörungen wie Thrombosen und Blutungen zwar als seltene aber sehr gefährliche Komplikationen beschrieben worden. Die Ursachen dieser Komplikationen könnten eventuell durch Störungen im Gerinnungsablauf hervorgerufen werden.

Da diese Nebenwirkungen der neuroleptischen Pharmakotherapie bisher noch nicht näher untersucht worden sind, soll es die Aufgabe dieser Arbeit sein, eventuell auftretende Gerinnungsstörungen und deren Ursachen zu finden.

Deswegen soll in dieser Arbeit bei psychotisch Kranken der Gerinnungsstatus (Thromboplastinzeit, Faktor II, V und VII, Thrombinzeit, Prothrombinverbrauchstest, Heparin-recalcifizierungszeit (Heparintoleranztest), Fibrinogen, Thrombocyten und Retraktion) regelmässig vor Beginn und während der Therapie mit Neuroleptika kontrolliert werden.

Gerinnungsstörungen können bei internen Krankheiten auftreten. Werden interne Krankheiten ausgeschlossen, muss darauf geachtet werden, ob Gerinnungsstörungen vor Beginn einer neuroleptischen Pharmakotherapie im Verlauf eines psychotischen Schubes auftreten. Werden diese Gerinnungsstörungen erst unter der neuroleptischen Therapie beobachtet, müssten sie als rein pharmakogen angesehen werden.

Gerinnungsstörungen können durch Veränderungen der hämatischen, der hämodynamischen und der vasalen Komponente hervorgerufen werden. In dieser Arbeit soll durch den o.g. Gerinnungsstatus die hämatische Komponente des Gerinnungsablaufs untersucht werden.

II. DER GERINNUNGSABLAUF

Das Erkennen von Störungen des Gerinnungsablaufs erfordert eine genaue Analyse der zahlreichen Einzelfunktionen, die zum physiologischen Gerinnungsgleichgewicht beitragen. Wie auch in anderen Systemen des Organismus, in denen dauernd eine bestimmte physiologische Aktivität für die Erhaltung des Funktionsgleichgewichts gewährleistet sein muss, werden auch bei der Gerinnung und Fibrinolyse Zustände krankhafter Über- und Unterfunktion beobachtet. Diese Funktionsstörungen können spontan als eigenständige Krankheitsbilder oder im Verlauf anderer Krankheiten auftreten. Auch iatrogen können sie hervorgerufen werden (20,24,44,59,64,67).

Die Blutgerinnung läuft in drei Phasen ab, wobei jede Stufe durch die Bildung eines aktiven Enzyms bzw. des Endproduktes gekennzeichnet ist.

In der Vorphase wird das "extrinsic-system" vom "intrinsic-system" unterschieden, d.h. die Bildung des Prothrombin-Aktivators (Thromboplastin, Thrombokinase) kann einerseits als Folge eines lokalen Gewebsschadens als Freisetzung zellulär verankerter Gewebs-Thromboplastine und ihrer Reaktion mit Plasmaproteinen erfolgen, andererseits kann der Prothrombin-Aktivator auch im Blut selbst (Plasma-Thromboplastin) durch Zusammenwirken der Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, von Calcium und von einem Thrombocyten-Phospholipid (Thr.F.3) gebildet werden.

Für den Gerinnungsablauf in der Vorphase wird von einigen Autoren (17,58) das Beispiel einer "waterfall-sequence" gewählt. Zu Beginn der Gerinnung hat jeder Gerinnungsfaktor eine enzymatische Aktivität. In stufenweiser Folge wird das Proenzym zum Enzym umgewandelt. Jedes Enzym reagiert mit dem nächstfolgendem - seinem spezifischen -

Substrat. Dieses wird wieder in ein aktives Enzym umgewandelt. Dieser Vorgang reicht bis zum letzten Substrat, dem Fibrinogen. Eine Ausnahme bildet der Faktor V, welcher mit Phospholipid und Calcium Prothrombin aktivieren soll.

Diese Theorie über die beiden getrennten Systeme der Vorphase wurde bereits 1953 von BIGGS und MACFARLANE (in 3) klar formuliert.

Die Einzelvorgänge der Vorphase laufen nach der Theorie von OWREN (65) wie folgt ab (diese Theorie ist nicht ganz vollständig, da Antikephalin, Antithromboplastin, Antikonvertin, Antiakzelerin, Antithrombinase, die Antithrombine, Heparin, der "Hagemann-Faktor" und der "Stuart-Faktor" fehlen):

Im "extrinsic-system" wird inaktives Prokonvertin zu Prokonvertin aktiviert, sowohl durch Kontaktkatalyse als auch durch Gewebs-Thromboplastin in Anwesenheit von Calcium. Gewebs-Thromboplastin (freigemacht durch Gewebsschäden) reagiert mit aktiviertem Prokonvertin in Anwesenheit von Calcium und bildet eine intermediäre Komplexverbindung, Gewebs-Konvertin. Diese bewirkt eine sehr langsame Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Das zuerst gebildete Thrombin bewirkt eine Aktivierung von Proakzelerin zu Akzelerin. Gewebs-Konvertin und Akzelerin reagieren miteinander in Anwesenheit von Calcium und bilden einen neuen Komplex: Gewebs-Prothrombinase. Diese ruft eine sehr schnelle Umbildung des Prothrombin zu Thrombin hervor. Thrombin ist nun in genügender Menge zur Umbildung von Fibrinogen zu Fibrin gebildet.

Das "intrinsic-system" läuft nach der Theorie von OWREN (in 65) in folgender Weise ab (vom Intermediärprodukt "Blutkonvertin" verlaufen die Reaktionen wie im "extrinsic-system!"):

Der Kontakt mit einer fremden Oberfläche leitet die Koagulation ein:

a) Durch Aktivierung des Antihämophilie-C-Faktors;
b) durch direkte oder wahrscheinlich indirekte Desintegration der Thrombocyten und Freiwerden des lipoidartigen Thrombocytenfaktors. Es tritt eine Reaktion auf zwischen dem Lipoidfaktor der Thrombocyten, den Antihämophilie-C- sowie anderen "Antihämophiliefaktoren" in Gegenwart von Calcium, wobei Blut-Konvertin gebildet wird. Das Blut-Konvertin ruft in Gegenwart von Calcium eine langsame Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin hervor. Das anfangs gebildete Thrombin aktiviert Proakzelerin zu Akzelerin. Das Blut-Konvertin und Akzelerin reagieren zusammen in Gegenwart von Calcium und bilden Blut-Prothrombinase. Die Blut-Prothrombinase ruft in Gegenwart von Calcium rasch eine Umbildung von Prothrombin zu Thrombin hervor. Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um.

Die Bildung des Thrombins ist somit das Ergebnis aller vorgeschalteten Reaktionen, die als Vorphase bezeichnet werden.

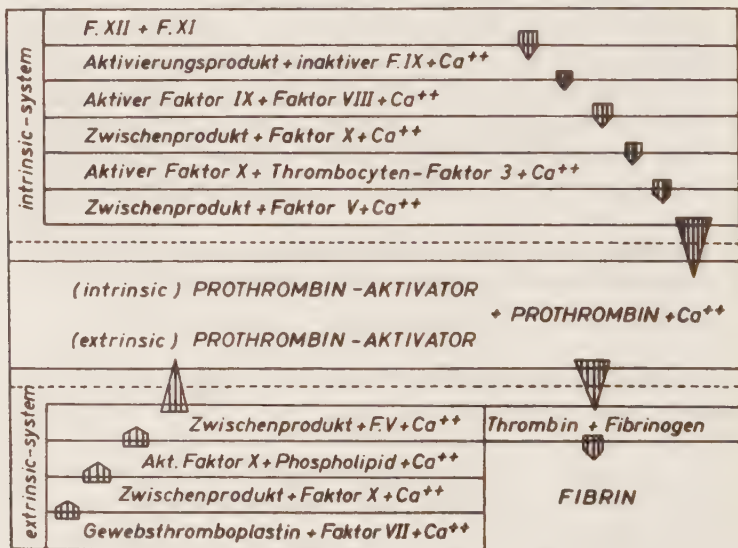
In der I.Phase wird Thrombin durch die Einwirkung des Prothrombin-Aktivators in Anwesenheit von Calciumionen aus einer inaktiven, im Plasma zirkulierenden Vorstufe, dem Prothrombin, gebildet. Prothrombin stammt überwiegend aus der Leber, deren Zellen Vitamin K als wichtigen Kofaktor zur Synthese von Prothrombin und verwandten Gerinnungsfaktoren benötigen.

Die II.Phase, die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, beginnt mit der Abspaltung einer endständigen Oligopeptidgruppe aus dem wasserlöslichen Fibrinogenmolekül. Die verbleibenden Polypeptidketten polymersieren zu dem unlöslichen und daher im Serum ausfallenden Fibrinmolekül. Die entstandenen Makromoleküle verketteten sich netzartig

Abbildung 1

GERINNUNGSSCHEMA

in Anlehnung an BIGGS und MACFARLANE (1962) sowie STRAUB und DUCKERT (196



untereinander. In der sog. Nachphase der Blutgerinnung kommt es zu einer konzentrischen Schrumpfung des entstandenen Gerinnsels, der Retraktion.

In der Abbildung 1 ist die Gerinnung in einem Schema dargestellt. Gerinnungsschema in Anlehnung an BIGGS und MACFARLANE 1962, sowie STRAUB und DUCKERT 1961 (aus 77).

III. STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG UND DER FIBRINOLYSE

Die im vorgenannten Kapitel aufgeführten Einzelfunktionen führen nicht allein zu Gerinnungsstörungen. Sie stehen stellvertretend für das hämatische System, welches nur die humoralen Faktoren der Blutgerinnung beinhaltet. Die möglichen Störungen dieses Systems sollen in dieser Arbeit besonders berücksichtigt werden.

Störungen der hämatischen Komponente müssen jedoch von solchen der vasalen und hämodynamischen Komponente des Gerinnungssystems besonders aus klinischer Sicht abgegrenzt werden. In der nachfolgenden Übersicht sollen die unterschiedlichen Störwirkungen der einzelnen Komponenten verdeutlicht werden.

Die Art der Blutgerinnungsstörungen und der Fibrinolyse kann in vereinfachter Form in drei pathologische Funktionen eingeteilt werden.

A. Die verminderte Gerinnbarkeit (Hypokoagulabilität)

Sie äussert sich im wesentlichen in gestörter Blutstillu sowohl bei Blutungen aus physiologischen Wunden (Menstruation) als auch bei Verletzungen oder Operationen. Sie zeigt sich aber auch - besonders bei gleichzeitiger Vasopathie - in erhöhter spontaner Blutungsneigung (Haut- und Schleimhautblutungen).

Diese Blutungsneigungen (hämorrhagische Diathesen) werden in drei Hauptgruppen unterteilt.

a. Plasmatische Gerinnungsstörungen (Koagulopathien)

Zu diesen können auch die Fibrinogenmangelblutungen gezählt werden, bei denen es entweder durch gesteigerte Fibrinbildung (ausgedehnte Thrombosen, grosse Wundflächen) zum Verbrauch des Fibrinogens und anderer Gerinnungsfaktoren (Verbrauchskoagulopathie) oder aber bei Hyperfibrinolyse auch zur Fibrinogenolyse kommt.

Die plasmatische Gerinnungsstörung einer manifesten hämorrhagischen Diathese kann auf folgende Art in eine der drei Phasen der Blutgerinnung eingeordnet werden:

Liegt die Gerinnungsstörung in der Vorphase, so ist die Gerinnungszeit stark verlängert, der Prothrombinverbrauch stark vermindert, die Prothrombinbestimmung nach der QUICK'schen Methode und die Thrombingerinnungszeit ergeben normale Werte.

Als Beispiel einer Gerinnungsstörung der Vorphase gilt die klassische Hämophilie, bei der eine Störung der Thrombokinasebildung bei normaler Funktion der Thrombocyten verantwortlich ist. Die Hämophilie ist durch eine Verlängerung der Gerinnungszeit und durch eine Verminderung des Prothrombinverbrauchs charakterisiert, während Prothrombin, die Faktoren V, VII, IX und X, Thrombocytenzahl und -funktion, sowie Fibrinogen in normaler Menge vorhanden sind.

Die zweite Erkrankung aus dieser Gruppe ist der PTC-Mangel (plasma thromboplastic component). Er kann aufgrund der klinischen Symptomatologie nicht von der Hämophilie unterschieden werden. KOLLER fand mit Hilfe des Thromboplastin-Generations-Testes bei Verdünnungen über 1:100 Verminderungen der Thrombokinaseaktivierung.

Eine Störung der Vorphase kann auch durch das Auftreten eines Hemmkörpers bedingt sein (21). Dieses erworbene Krankheitsbild mit denselben Symptomen einer Hämophilie, von DEUTSCH als Hemmkörperhämophilie bezeichnet, zeigt eine stark verlängerte Gerinnungszeit, einen fehlenden Prothrombinverbrauch und manchmal eine gering verlängerte Prothrombinzeit. Hierbei aber ist die Verlängerung der Gerinnungszeit von Normalplasma charakteristisch, welches dem Patientenblut zugesetzt wird.

Für die Gerinnungsstörungen der I.Phase ist die Verlängerung der Prothrombinzeit charakteristisch. Diese Verlängerung kann durch eine Verminderung von Prothrombin, Faktor V oder VII verursacht sein. Die Unterscheidung kann durch verschiedene modifizierte Einstufenmethoden, z.B. nach DEUTSCH, und SCHADEN (22) oder KOLLER, LOELIGER und DUCKERT (52) erfolgen, bei denen zwei der drei in Frage kommenden Faktoren konstant gehalten werden.

Die echte kongenitale Hypoprothrombinämie ist eine seltene, wahrscheinlich erbliche Erkrankung. Blutungen treten dabei erst bei Absinken des Prothrombins unter 30 % auf. Die Gerinnungsstörung kann durch natürliche und synthetische Vitamin-K-Präparate nicht beeinflusst werden. Man muss daher an eine Störung der Vitamin-K-Verwertung an den Bildungsorten des Prothrombin denken. Als Bildungsort des Prothrombins muss die Leber angesehen werden. Dafür spricht die Störung der Prothrombinbildung bei Lebererkrankungen und -intoxikationen.

DEUTSCH weist auf die Hypoproakzelerämie (Parahämophilie) hin, die etwas häufiger ist. Er deutet darauf hin, dass eine symptomatische Verminderung des Faktor V sich auch bei Leberparenchymerkrankungen, nach Medikamenten wie Aminopterin, Radiophosphor und Radiogold, bei allergischer Purpura fulminans, bei Leukämie und Amyloidnephrose finden lässt (21). Als Störung der I.Phase

wird auch die Hypoproconvertinämie beschrieben, die dominant vererbt zu sein scheint. Hierbei sind die Gerinnungszeit und Recalcifizierungszeit verlängert. DEUTSCH nennt noch einen symptomatischen Mangel an Faktor VII, der sich unter denselben Bedingungen wie ein symptomatischer Prothrombinmangel findet. Dieser Mangel wird durch Vitamin K günstig beeinflusst.

Störungen in der II.Phase können durch afibrinogen-ämisches Blut auftreten. Die Thrombocytenagglutination erfolgt auch in afibrinogenämischem Blut. Deswegen treten nach kleinen Verletzungen nur unbedeutende Blutungen auf. Eine Veränderung der II.Phase kann auch durch das Auftreten von Hemmstoffen bedingt sein. DEUTSCH betont die Stabilisierung des Fibrinogens, wie sie von LÜSCHER und LABHART (56,57) bei Fällen von Myelom beschrieben wird. - Auch eine Vermehrung des Heparins bewirkt eine Verlängerung der Thrombingerinnungszeit. Der Heparintoleranztest zeigt eine starke Verminderung der Toleranz. Eine symptomatische Vermehrung heparinähnlicher Substanzen konnte bei anaphylaktischem und Peptonschock, Meconiumembolie, nach Stickstofflost, Einwirkung ionisierender Strahlen, sowie bei manchen Fällen von Leukämie und Urticaria pigmentosa beobachtet werden (21).

KOLLER (50) hat neben den oben angeführten plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen eine Arbeit unter besonderer Berücksichtigung der Klinik und Therapie dieser Erkrankungen zusammengefasst. Neben diesen nicht allzu häufigen aber genau erforschten Krankheitsbildern hat er eine Reihe anderer Störungen beschrieben, die diesen Krankheitsbildern zuzurechnen sind. So beschreibt er Koagulopathien, die durch einen Mangel an gerinnungsfördernden Faktoren gekennzeichnet sind. Dazu gehört ein Mangel an Fibrinogen, der bei Afibrinogenämie und schwersten Leberzellaaffektionen vorkommt. Beim Fehlen oder Mangel an Faktor II, dem Prothrombin, muss

ebenfalls an eine Leberaffektion, an K-Avitaminosen und Dicumarolwirkung gedacht werden. Der Faktor V fehlt auch bei Leberzellaffektionen, sowie bei Purpura fulminans. Das Fehlen von Faktor VII hat dieselben Ursachen wie ein Mangel an Faktor II. KOLLER führt auch das Vorhandensein gerinnungshemmender Faktoren als Ursache für Koagulopathien an. So treten Hemmkörper der II.Gerinnungsphase (Antithrombin) bei Leberzellaffektionen, allergischen Zuständen, Purpura fulminans (Purpura rheumatica, Purpura abdominalis) und bei Heparinwirkung auf.

Hieraus ist deutlich zu entnehmen, dass Störungen der Leberfunktion als feine Indikatoren für eine Änderung des physiologischen Gerinnungsgleichgewichts angesehen werden dürfen.

b. Thrombocyto gene Gerinnungsstörungen

Bei den hämorrhagischen Diathesen mit thrombocytogenen Störungen liegen bei den Thrombopenien vorwiegend quantitative Störungen der Thrombocytenbildung vor, die aber auch mit morphologischen Veränderungen einhergehen können. SCHOEN (73) beschreibt als wichtigste Gruppe der Immunothrombopenien die allergischen Arzneimittel-thrombopenien. Er bezeichnet die Zahl der Mittel, welche solche allergischen Reaktionen hervorrufen und die nicht selten mit Agranulocytose kombiniert sind, als fast unbegrenzt. Er gliedert diese Fälle in die akuten Thrombopenien ein. Dabei wird aber die Überempfindlichkeit erst nach längerer Behandlung mit einem Mittel erworben. Hierbei sind Schleimhautblutungen aus Mund und Nase, allgemeine Purpura und innere Blutungen sowie eine Zunahme der Blutungszeit beobachtet worden. MIESCHER (63) zählt die Grosszahl der medikamentösen Thrombopenien zu den allergischen Immunoreaktionen und zwar zum Frühreaktionstypus. Er spricht nach dem Vorschlag von ROHR, HEILMEYER und

anderen Autoren von "anaphylaktischen Thrombopenien".

Die Thrombopathien unterscheiden sich durch die Heredität und Konstitution von den Thrombopenien. Dabei finden sich eine verzögerte Bildung der Blutthrombokinasen, schlechte Agglutination der Blutplättchen und oft mangelhafte Retraktion und Scherelastizität des Coagulums bei vermindertem Prothrombinverbrauch.

- c. Neben diesen vorher genannten hämorrhagischen Diathesen sind **auch** einige mit vasogenen Störungen bekannt. R.JÜRGENS (47) bezeichnet sie als Vasopathien. Er beschreibt dabei Formen mit hereditären, bzw. angeborenen Gefässanomalien, ausserdem Krankheitstypen mit vasculären bzw. neurovasculären toxischen Schädigungen, Gefässdegenerationen oder Vitamin-C-Mangel.

B. Die verstärkte Gerinnbarkeit

Im Gegensatz zu den hämorrhagischen Diathesen manifestiert sich eine verstärkte Gerinnungsneigung seltener klinisch. Häufig führt aber diese Hyperkoagulabilität zur intravasalen Gerinnung, zur Thrombose. SCHMUTZLER nennt diesen Vorgang "Gerinnung am falschen Ort". Dabei kann es zur Bildung feiner Fibrinthromben oder aber zur Bildung typischer gemischter Blutgerinnsel kommen.

Die Thromboseneigung wird einerseits als spontane Hyperkoagulabilität bei z.B. zerfallenden Carcinomen, Pankreastumoren oder Pneumonien beobachtet. Andererseits kann eine Thromboseneigung bei induzierter Hyperkoagulabilität wie z.B. bei Verletzungen mit grösseren Gewebeerstörungen oder bei postoperativen Zuständen (Prostata-, Blasen-, Milz- und Darmoperationen) beobachtet werden.

C. Die gesteigerte fibrinolytische Aktivität

Diese kann zu starken Blutungen führen, bleibt klinisch aber oft inapparent. Man unterscheidet eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität an umschriebener Stelle (z.B. Blutungen nach Prostatektomie oder vorzeitige Placentauflösung) von Hyperfibrinolyse im zirkulierenden Plasma (akute Hepatitis oder Lebercirrhose). Pathogenetisch kann es sich sowohl um eine starke Plasmin-Aktivität bei normalem Antiplasmin-Gehalt als auch um einen Abfall der Inhibitoren ohne wesentliche Plasmin-Vermehrung handeln. Bedrohliche Blutungen können dann auftreten, wenn eine starke Hyperplasminämie sowohl zur Antiplasmin-Erschöpfung als auch zur Proteolyse anderer Gerinnungsfaktoren führt (Defibrinisierungssyndrome in Gynäkologie und Chirurgie) (77).

IV. THROMBOSEN, EMBOLIEN UND HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN BEI PSYCHOTISCH KRANKEN UNTER DER THERAPIE MIT NEUROLEPTIKA

Thrombosen, Embolien und hämorrhagische Diathesen treten als seltene, aber gefährliche Komplikationen bei der neuroleptischen Behandlung von Psychosen auf. Bisher wurde nur selten versucht, die Ätiologie dieser Störungen aufzudecken. Diese Untersuchungen erfassten bisher immer nur Einzelfaktoren des komplexen Gerinnungsgeschehens. Daher sind ihre Ergebnisse gering und nur wenig aussagekräftig.

Das nachfolgende Kapitel soll einen Überblick über die bisher beobachteten Thrombosen, Embolien und hämorrhagischen Diathesen geben, sowie eine Zusammenfassung der bisher vorliegenden Hypothesen ihres Pathomechanismus aufzeigen.

A. Thrombosen und Embolien als Nebenwirkungen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie

HÄFNER und BREHM (33) übersehen eine Gruppe von 1590 Kranken, die zwischen 1958 und 1961 mit Phenothiazin- und Butyro-

phenonderivaten, Reserpin und Imipramin behandelt wurden. In dieser Patientengruppe wurden 49 (3,1 %) derartige Komplikationen beobachtet, von denen 9 (0,6 %) tödlich verliefen (Thromboembolien). Unter der neuroleptischen Therapie wurden insgesamt 14 (0,8 %) Todesfälle gezählt. HÄFNER und BREHM heben die Thrombosen und Thromboembolien als die gefährlichsten Komplikationen unter der neuroleptischen Therapie hervor. Zu entsprechenden Ergebnissen kommt SUCHENWIRTH (75), der diese Komplikationen für gefährlicher hält als die Aganulocytosen. Er hält es für gesichert, dass unter Neuroplegika eine erhöhte Thrombose- und Emboliegefahr besteht. Er beobachtete bei seinen 644 Patienten 15 Thrombosen (4 männliche, 11 weibliche Patienten), von denen 4 (0,6 %) tödlich verliefen. Bei der Behandlung überwogen mit 76 % die Phenothiazine. Andere Präparate (11 % Butyrophenonderivate, 10 % Thiaxanthenderivate und 3 % Rauwolfiaalkaloide) wurden wesentlich seltener verordnet. Bei einer Vergleichsgruppe von 3.000 Patienten traten 30 Thrombosen auf, von denen 22 tödlich verliefen. GRAHMANN und SUCHENWIRTH (30) fanden bei einem grösseren Krankengut, dass bei neuroleptisch behandelten Patienten Thrombophlebitiden achtmal häufiger auftraten als bei anders behandelten Patienten. Psychomotorisch erregte Patienten, die durch die Neuroleptika brüsk ruhig gestellt wurden, waren besonders gefährdet. Die Autoren fanden damit die Vermutung bestätigt, dass eine vermehrte Thrombosegefahr bei der Anwendung neuerer ganglioplegischer Medikamente wie Reserpin und Chlorpromazin besteht. In einer neueren Arbeit bestimmten MEIER-EWERT, BAUMGART und FRIEDENBERG (61) anhand eines grossen Krankenguts die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung. Das vorgelegte Zahlenmaterial bestätigte die von anderen Autoren (30,33,75) gefundene Häufigkeit dieser oft tödlich verlaufenden Komplikation. Bei 1.172 mit Psychopharmaka behandelten Patienten, die an endogenen Psychosen litten, waren Thrombosen und Embolien mit 2,9 % fast fünfmal häufiger

als bei einer sorgfältig ausgesuchten Vergleichsgruppe (0,6 %), die ohne oder mit sehr geringen Dosen von Psychopharmaka behandelt wurde. Der Unterschied war auf dem 1 %-Niveau signifikant. Frauen (3,6 %) erkrankten häufiger als Männer (1,5 %). Der Geschlechtsunterschied war auf dem 3 %-Niveau signifikant. Von 34 Thrombosen verliefen 6 tödlich. Die Häufigkeit der tödlich verlaufenden Komplikationen entspricht der anderer Autoren.

Todesursache war in 5 Fällen eine Lungenembolie, Prädisponierende Faktoren: somatische, z.B. fieberhafte Prozesse, Herzinsuffizienz oder Varicosis waren bei 22 der 34 Komplikationen und bei 5 der 6 tödlich verlaufenen Thrombosen nachweisbar. Thrombosen und Embolien traten gehäuft jenseits des 50.Lebensjahres auf. Die Thrombosen ereigneten sich bevorzugt in der 2.Behandlungswoche.

HIPPIUS (38,39) hält die Agranulocytose für die gefährlichste Komplikation bei der neuroleptischen Behandlung. Er führt aber unter den wichtigsten therapeutisch unerwünschten Nebenwirkungen der Psychopharmaka, insbesondere der Phenothiazine und phenothiazinähnlichen Pharmaka, die Thrombosen an zweiter Stelle nach den Agranulocytosen an.

Neben diesen systematischen Untersuchungen, deren Ergebnisse hinsichtlich der Thrombose- und Emboliegefährdung von anderen Autoren bestätigt werden (10, 29, 71, 83), liegen mehrere Einzelbeobachtungen vor, die die Gefährlichkeit dieser Komplikationen veranschaulichen.

So beobachteten HIRSCHMANN und ROOS (42) sechs Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden, wovon fünf Frauen betroffen waren. Ein 61jähriger Patient erlag während der Phenothiazinbehandlung einem Herzinfarkt. Die Sektion ergab eine abgelaufene Endokarditis und einen frischen Vorderwandinfarkt. Die sechs Patienten waren mit Laevopromazin (bis zu 600 mg/die), Promethazin (bis zu 500 mg/die) und Thioridazin (bis zu 500 mg/die) behandelt worden. In einem anderen Fall konnten

JANECEK und SCHIELE (46) unter einem Versuchspräparat (SKF 10810 = 9-(3-dimethylaminopropyl)-2-trifluoromethyl-xanthen hydrochlorid) eine Thrombophlebitis bei einer Patientin beobachteten. Die Patientin hatte ausgedehnte Varizen und schon vorher ähnliche Beschwerden gehabt. Bei einem anderen Patienten trat eine Konjunktivalblutung auf. Das Differentialblutbild, Blutungs- und Gerinnungszeit sowie die Thrombocytenzählung ergaben keine Veränderungen. Die Blutung wurde auf eine Verletzung zurückgeführt, das Versuchspräparat wurde nicht in Beziehung zur Thrombophlebitis gebracht. LABIARDT (54) berichtet über einen Todesfall. Eine akut paranoide 39jährige Patientin, die 6 Geburten hinter sich hatte, aber nie ernstlich krank war, starb am 7.Tag einer per injectionem durchgeführten Chlorpromazinkur ganz unvermittelt. Während der Kur lag die Patientin ruhig in leicht stuporösem Zustand im Bett. Der Autopsiebefund ergab: Fulminante Lungenembolie aus einer frisch gelösten Thrombose der Vena cava inf. oder einer Vena iliaca communis. Ob die beschriebene Thrombose Folge der veränderten Zirkulationsverhältnisse, einer Gerinnungsstörung, einer allergisch-toxischen Wirkung auf die Gefäßwand war, oder ob sie mit der Therapie überhaupt nicht in Zusammenhang stand, konnte der Autor nicht ermitteln. Die bei 10 anderen Chlorpromazinpacienten durchgeführten Blutgerinnungsuntersuchungen ergaben in den ersten Kurtagen zwar kleinere Abweichungen von der Norm, doch konnte in keinem Fall von einer Thrombosegefährdung gesprochen werden.

Wenn auch nicht alle Autoren die Thrombose- und Embolieentstehung mit der neuroleptischen Pharmakotherapie in Zusammenhang brachten, muss doch das Auftreten dieser Komplikation gerade unter der Therapie zur Vorsicht mahnen. Sicherlich bestehen multifaktorielle Einflüsse bei der Entstehung der Thrombosen und Embolien, doch sollten in allen Fällen ausreichende Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt werden, die im Sinne einer erweiterten Thromboseprophylaxe therapeutische Konsequenzen zur Folge hätten.

B. Bisher vorliegende Hypothesen über den
Pathomechanismus der Entstehung von Thrombosen
und Embolien unter psychiatrischer Pharmakotherapie

Hämatische, hämodynamische und vasale Komponenten beeinflussen den physiologischen Gerinnungsablauf. Dieser multifaktorielle Einfluss lässt die Schwierigkeit erkennen, die eine einheitliche Anschauung über den Pathomechanismus der Entstehung von Thrombosen und Embolien noch nicht zugelassen hat. So kann eine Diskussion über den Pathomechanismus dieser Komplikationen nur Hypothesen berücksichtigen.

Bei der Entwicklung einer Thromboseprophylaxe untersuchte OSTEN (64) die Gerinnung. Ausgangspunkt war die Phenothiazinwirkung im Rahmen der potenzierten Narkose. Dabei stellte er fest, dass der hemmende Einfluss auf die Gerinnung bei der auch zur potenzierten Narkose verwendete Phenothiazinderivate Atosil, Megaphen und Padisal besonders deutlich ist. Der Einfluss von Kombinationen bestimmter Phenothiazinderivate äussert sich an der hämodynamischen Komponente in Strömungsverlangsamung, an der vasalen Komponente in Gefässatonie bei gleichzeitiger Muskelatonie. Sie wirken also im Sinne thrombogener Veränderungen. Trotzdem beobachtete OSTEN eine eindeutige Verminderung der Thrombosehäufigkeit. Diese Feststellung soll im Abschnitt über den Pathomechanismus der hämorrhagischen Diathesen erörtert werden.

Die Beeinflussung der hämodynamischen Komponente erscheint auch GRAHMANN und SUCHENWIRTH (30) bedeutungsvoll. Sie halten die Stase im venösen Teil des Kreislaufs für einen wichtigen Faktor bei der Entstehung von Thrombosen und Embolien unter neuroleptischer Pharmakotherapie. Sie diskutierten einerseits die spezifische Wirkung des Chlorpromazins und des Reserpins auf das Vasomotorensystem mit Weitstellung der peripheren Gefässe, andererseits den Einfluss unspezifischer Faktoren wie die erzwungene Ruhigstellung der Patienten. Welcher Faktor dabei im

Vordergrund steht, können sie aus klinischer Sicht nicht entscheiden. Sie halten aber auch eine vasale Beeinflussung des Gerinnungssystems durch allergische Ödeme oder toxische Gefäßschäden für möglich.

Eine entscheidende pathogenetische Bedeutung hat auch nach Meinung von HÄFNER und BREHM (33) die venöse Stase. Hierin stimmen sie mit GRAHMANN und SUCHENWIRTH überein, lehnen jedoch im Gegensatz zu diesen Autoren die arterielle Hypotonie als wichtigen pathogenetischen Faktor ab.

Gerinnungsstörungen aufgrund einer veränderten Kreislagsituation fand auch SARTORI (70). Er glaubt, dass die von ihm festgestellte Verkürzung der Gerinnungszeit mit der Verlängerung der Kreislagszeit in engem Zusammenhang in dem Sinne steht, dass die hämodynamische Störung auch die Blutzusammensetzung zu beeinflussen vermag.

Die gelegentlich auftretenden Thrombosen schreibt WAGENSOMMER (78) ebenfalls in erster Linie den Kreislaufwirkungen der Neuroleptika zu und unterstützt damit die Hypothesen von GRAHMANN und SUCHENWIRTH, sowie HÄFNER und BREHM. Seiner Meinung nach haben auch unspezifische Faktoren - vor allem die oft notwendige Bettruhe - neben der medikamentösen Wirkung auf das vasomotorische System eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung thromboembolischer Komplikationen. MEIER-EWERT, BAUMGART und FRIEDENBERG (61) heben bei der thrombosefördernden Wirkung der Neuroleptika die Verlangsamung der Blutströmung, die Änderung der Blutbeschaffenheit und die Schädigung des Gefässendothels hervor. Besonders betonen die Verfasser die Bettruhe, die bei hoher neuroleptischer Dosierung durch die Müdigkeit, Schlafbereitschaft und Verminderung der spontanen Bewegungen oft nicht zu umgehen ist. Der gleichzeitige Blutdruckabfall und die durch die Bettruhe auftretende Strömungsverlangsamung des Blutes stellen den wichtigsten thrombosefördernden Faktor dar. Andere Faktoren, wie die "Änderung der Blutbeschaffenheit" und

die "Schädigung des Gefäßendothels" erscheinen den Verfassern weniger bedeutungsvoll. Eine erhöhte Thrombose-neigung zeigen nach Meinung dieser Verfasser weitere nicht pharmakologische prädisponierende Faktoren wie Schädigung von Herz und Gefäßsystem und höheres Lebensalter.

DEGKWITZ (2) stimmt mit den vorgenannten Autoren überein. Auch seiner Meinung nach spielt wahrscheinlich die durch die Phenothiazinpräparate hervorgerufene Inaktivität und die dadurch bewirkte völlige körperliche Ruhe der Patienten eine entscheidende Rolle bei der Entstehung thrombo-embolischer Komplikationen. Er weist darauf hin, dass Thrombosen und Embolien häufiger auftreten als Blutungen, was für die Klinik berücksichtigt werden müsse.

Bei der thrombosefördernden Wirkung der Neuroleptika ist nach Meinung der vorgenannten Autoren also besonders auf die Kreislauffunktion der behandelten Patienten zu achten. Das beweist die Wirkung des Chlorpromazins auf die zentralvegetativen Zentren, besonders das Kreislaufzentrum. Es kann zu Blutdrucksenkungen und orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen kommen. Die Ursachen der gesamten Kreislaufveränderungen werden in einer zentralbedingten Hemmung des Vasokonstriktorentonus im Hypothalamus, möglicherweise auch in den Gefäßzentren, in Verbindung mit einer peripheren sympathikolytischen Wirkung gesucht. Das Wesentliche ist, dass es zu einer ausgesprochenen zentralen Hemmung der den Blutdruck regulierenden Reflexe kommt.

Die Störung der Kreislauffunktion könnte also nach Meinung der meisten Autoren einen thrombosefördernden Einfluss bei neuroleptisch behandelten Patienten haben. Eine direkte Beeinflussung der hämatischen Komponente des Gerinnungssystems wird ebenfalls diskutiert (30,44,66,67). Eine Bestätigung fehlt, da bei klinisch beobachteten Thrombosen und Embolien keine Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt wurden und somit eine Bestätigung durch Laborbefunde nicht erfolgen konnte. Bisher kommt also einer Veränderung der

hämatische Komponente des Gerinnungssystems keine direkte pathogenetische Rolle zu.

C. Hämorrhagische Diathesen als Nebenwirkungen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie

Die hämorrhagischen Diathesen werden, wie DEGEWITZ (2) betont, in der Literatur sehr viel seltener beschrieben als Thrombosen und Embolien. HÄPNER (31) beobachtete zwischen 1959 und 1961 bei 10 Patienten (0,6 %) heftiges Zahnfleisch- und Nasenbluten, das aber durch lokale Therapie beherrscht werden konnte. Einmal trat eine leichte Hämaturie auf. Bei einem Patienten traten nach der ersten Behandlungswoche (100 mg Chlorpromazin, 100 mg Promethazin, 120 mg Prothipendyl täglich) zahlreiche kleinere und grössere Hämatoeme auf. Die Thrombocytenzahl war auf 98.000 reduziert, die Blutungszeit lag bei 2' 45 ". 5 Tage später wurde der Verdacht auf eine innere Blutung geäußert; ausserdem bestand eine makrocytäre Anämie. In der 3. Woche hatte der Patient Nasenbluten. Nach Absetzen der Neuroleptika hörte die Blutungsneigung auf.

Hämorrhagische Diathesen konnten sonst nur noch in Einzelfällen beobachtet werden. HEINRICH (in 7) berichtet über eine 36jährige Frau (depressiv-hypochondrisch), die 80 mg Dominal und 150 mg Thioridazin und ab 5. Behandlungstag zusätzlich täglich 50 mg Tofranil erhielt. Nach 14 Tagen besserte sich der psychische Zustand. Am 19. Behandlungstag traten hochfrequenter Puls, konfluierende purpurartige Blutungen im Gesicht, an den Extremitäten und zum geringen Teil auch am Rumpf auf. Der Tod trat nach weiteren 10 Stunden ein. Die Obduktion ergab: Pharyngitis fibrosa, Zeichen der hämorrhagischen Diathese mit ungewöhnlich ausgedehnten Blutungen in beiden Nebennieren, besonders im Bereich der Mark-Rindengrenze, mit fleckförmigen bis flächenhaften Hautblutungen, intra- . pulmonalen Blutungen, Weichteilblutungen im kleinen Becken,

Blutungen in der Magenschleimhaut und subendokardial in den linken Ventrikel. GIACOBINI und LASSENIUS (28) berichteten über 68 ausschliesslich mit Chlorpromazin in Dosen von 150 - 400 mg, 53 in Kombination mit Promethazin, 17 in Kombination mit Promethazin und Fenemal behandelten Patienten, sowie über 9 Patienten, welche Chlorpromazin in Kombination mit Hypnofen erhielten. Die Behandlungen erstreckten sich in den einzelnen Fällen über einen Zeitraum von weniger als einen Monat bis zu mehr als 3 Monaten, in einem Fall bis zu sechs Monaten. Dabei bekamen zwei Patienten Gingivablutungen, eine Patientin eine einmalige Uterusblutung und zwei Patienten Konjunktivalblutungen. Die Verfasser mahnten zur Vorsicht bei Patienten mit Neigung zu Leukopenien, Anämien, Thrombosen und Blutungen. CHILDERS, jr. (13) schildert zwei psychiatrische Fälle, die während stationärer Behandlung mit Chlorpromazin eine Purpura mit normalen Thrombocytenbefunden bekamen. Für diese hämorrhagische Diathese macht CHILDERS die noch längere Zeit herabgesetzte Kapillarresistenz verantwortlich. Eine hämorrhagische Diathese, die auf einer Thrombopenie beruhte, konnte von FRANCHINI (26) bei einer 55jährigen Frau beobachtet werden, die zehn Tage nach Beginn einer Dauerschlafkur mit tel. 150 mg Chlorpromazin in Verbindung mit Barbituraten auftrat. Nach Absetzen der Therapie klang die Symptomatik nach wenigen Tagen ab. BERZELSKI (11) beobachtete in den ersten Wochen einer Perazin-Behandlung auffallend oft starkes Nasenbluten, welches gelegentlich so ausgeprägt war, dass eine Nasentamponade erforderlich war. Ohne eine Interpretation zu versuchen, stellten TORRE, SCORCELLA und ZANALDA (76) eine verminderte Gerinnbarkeit fest.

D. Bisher vorliegende Hypothesen über den Pathomechanismus der Entstehung von hämorrhagischen Diathesen unter psychiatrischer Pharmakotherapie

In der Literatur wurden bisher über 40 Fälle einer hämorrhagischen Diathese bzw. einer verminderten Blutgerinnung unter psychiatrischer Pharmakotherapie beschrieben. DEGEWITZ betonte, dass thromboembolische Komplikationen

unter der psychiatrischen Pharmakotherapie wesentlich häufiger auftreten. Hier wird besonders die Veränderung der Kreislaufsituation als Pathomechanismus hypothetisch genannt. Bei den beschriebenen hämorrhagischen Diathesen wird in einem Fall eine Thrombopenie, in einem anderen Fall die verminderte Kapillarresistenz als vermutlicher Pathomechanismus der Entstehung genannt. Dieses erscheint unzureichend.

Bei der Entwicklung einer Thromboseprophylaxe untersuchte OSTEN (64) den Einfluss der Phenothiazinderivate auf die hämatische Komponente der Blutgerinnung. Dabei fand er regelmässig eine Verminderung des Faktors V und VII, sowie des Prothrombin-FaktorVII-Komplexes bei gleichzeitiger Normalisierung der Thrombin-Heparin-Toleranz und langsamen Anstieg des Antithrombintiters. Diese Veränderung im Sinne einer verminderten Gerinnbarkeit würde das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese erklären.

Besondere Bedeutung misst er der Beobachtung bei, dass bei plötzlichem Absetzen der Phenothiazinpräparate eine als "rebound-effect" bekannte Gegenregulation einsetzt. Mit dem Abklingen der Phenothiazinwirkung wird eine Situation der Thrombosebereitschaft beobachtet, die bei Aufhebung der "Desensibilisierung" leicht in eine manifeste Thrombose übergehen kann.

Dieser "rebound-effect" könnte also die häufig beschriebenen Thrombosen und Embolien erklären.

PERLICK, DIESNER und FLEMMING (67) finden ebenfalls eine Verminderung der Faktoren V und VII, sowie des Prothrombins bei einer gleichzeitigen Steigerung des Heparin-Antithrombins unter Phenothiazin-Einfluss. Ausserdem wurde eine Hemmung der Fibrinolyse beobachtet. Damit werden die Befunde von OSTEN bestätigt. PERLICK, DIESNER und FLEMMING stellten sogar die Frage, inwieweit durch die Veränderung der Gerinnungsfaktoren eine hämorrhagische

Diathese ausgelöst oder begünstigt werden kann. Die Autoren finden aber auch eine Herabsetzung der Kapillar-Permeabilität, so dass eine Blutungsgefahr durch die Abdichtung der Gefäßwand doch weitgehend vermindert erscheint.

Durch diese Beobachtungen können neue Gesichtspunkte beim Pathomechanismus der Entstehung von hämorrhagischen Diathesen unter psychiatrischer Pharmakotherapie gefunden werden. Die bisher vagen Hypothesen - Blutungsgefahr durch Thrombopenie oder verminderte Kapillarresistenz - werden durch die Veränderungen der Gerinnungsfaktoren mit verständlicheren Hypothesen verstärkt.

V. METHODIK DER BLUTGERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN

Das physiologische Gleichgewicht der hämatischen Komponente des Gerinnungsstatus wird durch eine Vielzahl von Einzelfaktoren reguliert. In dieser Arbeit werden nur diejenigen Gerinnungsfaktoren untersucht, die zu größeren Störungen in der hämatischen Komponente des Gerinnungsablaufs führen. Diese ermöglichen es, Gerinnungsstörungen in eine der drei Phasen des Gerinnungsablaufs einzuordnen.

Alle Gerinnungsuntersuchungen wurden nach der in der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend üblichen Methode durchgeführt.

Die unter den Punkten 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9 angeführten Untersuchungen wurden im Klein-Thermostaten "THERMO-QUICK" der Fa. Franz Bergmann K.G. bestimmt.

Es wurden folgende Reagenzien der Deutschen Hoffmann-La Roche AG. verwendet:

- a) Thromboplastinlösung "Roche": sie enthält den Wirkstoff Thrombokinas. Die Thromboplastinlösung "Roche" ist ein Standardpräparat, das mit unverdünntem Normalplasma eine Thromboplastinzeit von $11,5 \pm 1$ Sek. ergibt.
- b) Reagenz zur Prothrombin-Bestimmung (Ro 1-8977): Dieses Trockenreagenz wird als Faktor V- und -VII-Quelle benutzt. Es hat einen hohen Gehalt von Faktor V und VII und ist frei von Prothrombin.
- c) Reagenz zur Faktor V-Bestimmung (Ro 1-8498/1): Dieses Trockenreagenz wird als Faktor II- und -VII-Quelle benutzt. Es enthält noch die gesamte Faktor VII-Aktivität und etwa 70 % der ursprünglich vorhandenen Menge Prothrombin.
- d) Reagenz zur Faktor VII-Bestimmung (Ro 1-8497/1): Es wird als Faktor II- und .V-Quelle benutzt. Die Trockensubstanz (im freeze-drying-Verfahren getrocknet) wird in aqua dest. gelöst und in Portionen (entsprechend 30 mg/ml) abgefüllt und lyophilisiert.
- e) Antithrombin-Reagenz "Roche": 1 Röhrchen dieses Reagenzes enthält 10 mg eines Gemisches von reinem Thrombin in Milchzucker mit einem standardisierten Wirkungswert von 20 NIH-Einheiten Thrombin.
- f) Reagenz für den Heparin-Toleranztest: Eine Ampulle Reagenz für den Heparin-Toleranz-Test (Ro 1-2232/760) enthält 50 IE Heparin, die Stammlösung in 5 ml aqua dest. demnach 10 IE/ml.

Der Gerinnungseintritt der jeweiligen Untersuchung wurde durch die "Kugel-Methode" erfasst:

Prinzip: Ein in einem Wasserbad schräg gelagertes Röhrchen, das den jeweiligen Gerinnungssatz enthält, wird mit einer Glasperle (35-40 mg) bestückt und um seine Längsachse

gedreht, wobei die Bewegung der Glaskugel beobachtet wird. Im Moment des Gerinnungseintritts wird die Kugel vom Gerinnsel mit hochgehoben oder aus einer rollenden in eine gleitende Bewegung übergeleitet.

Einzelbestimmungen

1. Blutungszeit nach DUKE

Man setzt mit einer Impflanzette einen ca. 4 mm tiefen Stich in ein Ohrläppchen. Alle 30 Sekunden saugt man den ausgetretenen Blutstropfen mit einem weissen Filterpapierstreifen ab, ohne das Ohrläppchen auszudrücken.

Normalzeit: 2 - 3 Minuten (74).

2. Heparincalcifizierungszeit (Heparin-Toleranz-Test)

Heparintoleranz-Reagenz (Ro 1-2232/760) wird in 1,5 ml aqua dest. gelöst. 0,1 ml dieses Reagenzes werden mit 4,9 ml m/40 CaCl_2 - Lösung 1 Minute in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt.

Dann werden 0,5 ml dieses vorgenannten Reagenzes mit 0,5 ml Citratplasma (1:10 verdünnt, nicht zentrifugiert) zusammengegeben. Die Stoppuhr wird betätigt, das Röhrchen dreimal um 80° geneigt und anschliessend geschüttelt. Dann lässt man das Röhrchen 90 Sekunden stehen; anschliessend prüft man die Gerinnung, indem man das Röhrchen alle 15 Sekunden neigt. Wenn kein Tropfen mehr fliesst, wird die Uhr gestoppt.

Normalzeit: 135 - 165 Sekunden (65).

3. Thromboplastinzeit nach QUICK

0,2 ml Natriumcitrat werden mit 1,8 ml Blut 15 Minuten zentrifugiert. 0,1 ml Plasma wird danach 1 Minute in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt. Dann werden 0,1 ml m/40 CaCl_2 - Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung "Roche" hinzugegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" bestimmt.

Normalzeit: 11,5 ± 1 Sekunden (= 80-100 %) (65).

4. Faktor II (Prothrombin)

1:10 verdünntes Citratplasma wird 15 Minuten zentrifugiert. 0,1 ml Citratplasma werden mit 0,9 ml physiologischer Kochsalzlösung versetzt. 0,1 ml dieser Plasmaverdünnung werden danach mit 0,1 ml 0,3 %iger Fibrinogenlösung gemischt. Anschliessend 30 Sekunden in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt. Dazu werden danach 0,1 ml m/40 CaCl₂-Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung "Roche" gegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" erfasst.

Herstellung der Fibrinogenlösung: 0,06 g Fibrinogen werden auf 20 ccm Michaelis-Puffer gegeben. 1 ml davon wird mit dem Reagenz zur Prothrombinbestimmung Ro 1-8977 versetzt.

Normalwert: 80 - 100 % (65).

5. Faktor V

0,4 ml Citratplasma werden 1:10 verdünnt, 15 Minuten zentrifugiert und mit 0,8 ml physiologischer Kochsalzlösung versetzt.

0,1 ml dieser Plasmaverdünnung werden mit 0,1 ml Faktor V-Reagenz (Ro 1-8498/1) versetzt und 1 Minute in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt.

Dann werden 0,1 ml m/40 CaCl₂ - Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung "Roche" hinzugegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" erfasst.

Normalwert: 80 - 100 % (65)

6. Faktor VII

Die Bestimmung erfolgt wie bei Faktor V, aber mit Faktor VII-Reagenz (Ro 1-8497/1)

Normalwert: 80 - 100 % (65)

7. Prothrombin-Verbrauchstest

Man lässt 1,8 ml Nativblut gerinnen und wärmt es dann 1 Stunde in einem 37° C Wasserbad vor. Dann werden 0,2 ml einer 1/10 m Natriumcitrat-Lösung hinzugegeben und das Gemisch 15 Minuten zentrifugiert.

Jetzt werden 0,5 ml Plasma, 4,5 ml physiologische Kochsalzlösung und 0,1 ml Reagenz zur Prothrombinbestimmung "Roche" 30 Sekunden in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt.

Dann werden 0,1 ml m/40 CaCl_2 - Lösung und 0,1 ml Thromboplastinlösung "Roche" dazugegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" erfasst. Man erhält den Wert des Prothrombinverbrauchstest durch Berechnung des Prothrombinwertes.

Beispiel:

Faktor II:	90 %
PVT	: ? (2 %)
90:100	= 2:X
$\frac{100 \times 2}{90}$	= X = 2,1
2 % + 2,1	= 4
100 - 4	= 96 %
PVT	= 96 %

Normalwert: 85 - 96 % (4)

8. Thrombinzeit

1:10 verdünntes Plasma wird 15 Minuten zentrifugiert. 0,2 ml Plasma werden dann 1 Minute in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt. Anschliessend werden 0,2 ml Antithrombin "Roche" (in 4 ml aqua dest. gelöst) hinzugegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" erfasst.

Normalzeit: 11 - 14 Sekunden (4)

9. Fibrinogen

1:10 verdünntes Citratplasma wird 15 Minuten zentrifugiert. 0,2 ml Plasmaverdünnung werden 1 Minute in einem 37° C Wasserbad vorgewärmt. Dann werden 0,2 ml Antithrombinlösung "Roche" (in 1,6 ml aqua dest. aufgelöst) hinzugegeben. Der Eintritt der Gerinnung wird mit der "Kugel-Methode" erfasst.

Herstellung der Plasmaverdünnung: 0,5 ml Plasma werden mit 4,5 ml Michaelis-Puffer versetzt.

Normalwert: 250 - 500 mg % (4)

10. Thrombocytenzählung nach FONIO (74)

Normalwerte: 150.000 - 400.000/cmm

11. Retraktion

2 ml Spontanblut (ohne Citrat) werden in ein Retraktionsröhrchen, das mit einer V_2 - A-Stahlspirale bestückt ist, eingefüllt und mit einem Gummistopfen verschlossen. Das Röhrchen wird jetzt 1 Stunde in einem 37°C Wasserbad inkubiert. Danach löst man die Spirale mit dem Blutkuchen und nimmt sie aus dem Röhrchen. Das Serum muss quantitativ erhalten bleiben. Man misst die Menge des Serums mit einer Messpipette. Man erhält den Wert in % Normalaktivität der Retraktion nach der Formel

$$\frac{\text{ml Serum} \times 100}{2}$$

Normalwert: > als 39 % (II.Med.Klinik der Freien Universität Berlin im Städt.Krankenhaus Westend).

Bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit, den Faktoren II, V und VII und dem Fibrinogen erhält man die Werte durch Ablesen der gemessenen "Gerinnungszeit" an Eichkurven.

VI. PATIENTEN UND VERWENDETE NEUROLEPTIKA

Es wurden 19 Patienten (14 Männer im Alter von 15-61 Jahren und 5 Frauen im Alter von 19-39 Jahren) untersucht. Alle Patienten wurden neuroleptisch behandelt.

Zum Vergleich wurden bei 3 Männern und 2 Frauen (17-26 Jahre), die gesund waren und keine Medikation erhielten, die gleichen o.g.Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt. Alle 5 Kontrollpersonen wiesen normale Gerinnungswerte auf. Bei allen 5 Kontrollpersonen wurden im Abstand von 3 Tagen 5 Gerinnungsstagen durchgeführt. Um eventuell auftretende Tagesschwankungen auszuschliessen, wurden Tagesprofile (5 Gerinnungsstagen pro die) aufgestellt. Auch dabei ergab sich kein Zeichen einer Gerinnungsstörung.

Die Blutgerinnungsuntersuchungen der 19 Patienten wurden jeweils vor Beginn der Therapie mit Psychopharmaka und dann in einwöchigen Abständen bis zur Entlassung durchgeführt. Alle 19 Patienten konnten über mindestens 7 Behandlungs-
wochen verfolgt werden.

Bei den 19 Patienten wurden folgende Diagnosen gestellt (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1

Diagnose	Männer	davon vorbehan- delt	Frauen	davon vorbehan- delt
Schizophrenie	6	4	5	3
paranoide Psychose	3	0	0	0
Verd. auf Psychose	3	1	0	0
Cyclophrenie✓	1	1	0	0
andere*	1	1	0	0
*Ein Patient mit kurzer psychotischer Episode unklarer Ätiologie bei frühkindlichem Hirnschaden. Der Patient war vorbehandelt.				

Um Gerinnungsstörungen aufgrund interner Krankheiten (Leberparenchymschäden) vor Beginn einer neuroleptischen Therapie auszuschliessen, wurde bei allen Patienten die SGOT und SGPT, sowie die alkalische Phosphatase überprüft. Es ergab sich kein Anhalt für eine Leberfunktionsstörung vor Beginn der neuroleptischen Pharmakotherapie.

Folgende Psychopharmaka kamen zur Anwendung:

Trade name	Generic name	Chemische Strukturformel	Präparate- name
Melleril retard 30 und 200(SANDOZ)	Thioridazin	3-Methylmercap- to-10/2'-(N- methylpiperidyl- (2''))-aethyl-(1') -phenothiazin	T.P.-21

Trade name	Generic name	Chemische Strukturformel	Präparate- name
Neurocil Nozinan Veractil	Lävomepromazin	N-(3'-Dimethyl- amino-2-methyl- propyl)-3-meth- oxyphenothiazin	BAYER 1213 R.P. 7044
Ponsital	Chlorimpiphenin	3-Chlor-10- α - /N'- β '(1"-methyl- 2"-oxo-imidazolidyl -3")-aethyl-N-piper- aziny1]-propyl]- phenothiazin	Asta P 4241
Taxilan	Perazin	10- $\overline{3}$ '-(4"-Methyl- piperaziny1-1")- propyl-1,1]-pheno- thiazin	P 725
Aclept Neuleptil Neulactil	Propericiazin	N- $\overline{Y}$ -(4'-Hydroxy- piperidyl-1')- propyl]-3-cyan- phenothiazin	BAYER 1409 R.P. 8909
		2-Chlor-11(4'- methylpiperazino) -dibenzo- $\overline{B,f}$ - $\overline{1,4}$ -oxazepin	Wander 108/Sum 3170
		8-Chlor-11-(4'- methyl)-piper- azino-5-dibenzo- $\overline{B,e}$ - $\overline{1,4}$ - diazepin	Wander W 108/HF 1854
Dipiperon	Floropipamid	1-(3'-p-Fluor- benzoylpropyl)- 4-piperidino- piperidin-4- carbonsäureamid	R 3345
Haloperidol Haldol Serenace	Haloperidol	4'-Fluoro-4- 1- $\overline{4}$ -hydroxy-4-(4' -chloro)-phenyl- piperidino] - butyrophenon	R 1625

Die Dosierung der neuroleptischen Therapie wurde zur besseren statistischen Verwertung auf Perazin (Taxilan) bezogen und als "Taxilan-Einheiten (T.E.)" bezeichnet. (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

600 mg Taxilan entsprechen
20 mg Chlorimpiphenin
50 mg Wander Sum 3170
300 mg Wander W 108/HF 1854
10 mg Haloperidol
360 mg Floropipamid
100 mg Propericiazin
250 mg Lävomepromazin
600 mg Thioridazin

VII. ERGEBNISSE

Methodik der Auswertung

Bei allen Versuchspersonen wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt. Die Gruppe der männlichen Patienten wurde von der der weiblichen Patienten getrennt.

Die Ergebnisse der Blutungszeit, der Heparinrecalcifizierungszeit, der Thrombinzeit und der Retraktion ergaben in keinem Fall einen pathologischen Ausfall. Sie wurden daher bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Alle Versuchspersonen erscheinen in den Gerinnungsuntersuchungen unter der gleichen Ziffer (s.Tab.31), um den Vergleich zu vereinfachen. Dieses gilt für die Tabellen mit Absolutwerten und die Tabellen mit statistischen Werten.

Die Ergebnisse werden nach zwei Arten ausgewertet. Der erste Teil der Ergebnisse wird in Absolutwerten dokumentiert.

Die Gerinnungsteste zeigen also den Verlauf der Absolut-
ergebnisse vor Beginn und im Verlauf der 7wöchigen
Pharmakotherapie (Tabellen 5 - 18; im Anhang).

Um eine übersichtliche Darstellung zu ermöglichen, wird
bei allen Gerinnungstesten der Mittelwert der jeweiligen
Therapiewoche errechnet. Die Ergebnisse des QUICK-Wertes,
der Faktoren II, V und VII werden von denen der übrigen
Gerinnungsuntersuchungen getrennt. Die Mittelwerte von
männlichen und weiblichen Patienten werden ebenfalls ge-
sondert aufgeführt (Tabellen 3 und 4). Der Verlauf der
Mittelwerte bei den einzelnen Gerinnungsuntersuchungen
wird für Männer und Frauen graphisch dargestellt (Abbildung 2).

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse statistisch ausge-
wertet. Die Patienten werden nach verschiedenen Gesichtspunkten (vorbehandelt, nicht vorbehandelt; Krankheitsbilder) aufgeteilt. Dann wird bei den verschiedenen Patienten-
gruppen im Verlauf der Gerinnungsuntersuchungen der Unter-
schied zwischen den Mittelwerten verschiedener Messreihen
auf Signifikanz geprüft. (FRIEDMAN'sche Rangvarianzanalyse).

Mit Hilfe des WILCOXON-Testes wird versucht, festzustellen,
ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der
pathologischen Gerinnungswerte vor Beginn der Therapie und
der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte in den
ersten 4 Behandlungswochen vorliegt.

Ausserdem wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der
Höhe der Dosierung und der Anzahl der pathologischen
Gerinnungswerte besteht.

- A. Ergebnisse in Absolutwerten (Mittelwerte) der einzelnen
Gerinnungsuntersuchungen vor Beginn und im Verlauf einer
7wöchigen Pharmakotherapie bei 14 Männern und 5 Frauen.

Tabelle 3

a. Werte der I.Gerinnungsphase

Patienten	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
QUICK-Wert in %								
14 M	74,7 %	70,6	65,1	63,0	70,5	76,2	84,0	92,3
5 F	90, 8 %	47,8	49,0	54,2	62,8	68,8	67,9	66,6
Faktor II in %								
14 M	83,9 %	80,7	67,0	70,8	70,6	76,6	79,9	93,5
5 F	83,8 %	67,2	61,4	62,2	79,0	92,8	76,4	67,6
Faktor V in %								
14 M	88,5 %	88,8	83,7	82,6	85,0	87,2	92,4	95,2
5 F	99,6 %	60,8	57,6	88,0	87,0	93,6	81,6	85,6
Faktor VII in %								
14 M	77,7 %	78,0	73,5	72,2	72,6	81,2	86,4	88,9
5 F	88,8 %	44,4	59,6	59,2	68,8	70,2	79,8	81,0

Tabelle 4

b. Übrige Gerinnungswerte

Patienten	vor Beginn der Therapie	1.	2.	3.	Wochen 4.	5.	6.	7.
Prothrombinverbrauchstest (PVT) in %								
14 M	81,8 %	78,2	75,9	83,2	80,8	87,2	87,5	93,1
5 F	86,4 %	87,0	82,8	86,8	80,8	88,4	85,2	86,2
Fibrinogen in mg %								
14 M	345 mg %	369	398	380	402	363	371	347
5 F	329 mg %	345	306	330	276	289	297	295
Thrombocyten (in 1.000/cmm)								
14 M	218	218	225	207	211	208	207	219
5 F	304	227	212	252	207	220	192	229

In der Abbildung 2 sind die Durchschnittswerte der einzelnen Therapiewochen für jeden Gerinnungstest graphisch dargestellt. Bei dieser Darstellung fallen die häufigeren Schwankungen der Durchschnittswerte über den Verlauf der Gerinnungsuntersuchungen bei den Frauen deutlich auf. Das ist auf die geringe Zahl (5 Versuchspersonen) der Frauen zurückzuführen.

Der QUICK-Wert weist bei den 14 Männern bis zur 6. Woche pathologische Werte auf. 7 der 14 Männer waren bereits vorbehandelt. Man kann vermuten, dass durch die neuroleptische Vorbehandlung die Werte bereits stärker verändert waren. Die Werte der Thromboplastinzeit bei den 5 Frauen bleiben bis zum Verlaufsende pathologisch. Es ist jedoch anzunehmen, dass man bei einer grösseren Zahl weiblicher Versuchspersonen näher an der Normgrenze (80 %) liegende Werte beobachten kann, da nur eine der Frauen extrem niedrige QUICK-Werte aufweist, die anderen Werte hingegen mehr denen der Männer gleichen.

Der Faktor II zeigt bei den 14 Männern einen pathologischen Ausfall von der 2. Behandlungswoche bis zur 6. Behandlungswoche, wobei die tiefsten Werte in der 3. und 4. Woche beobachtet werden. Bei den 5 Frauen liegt das Maximum der pathologischen Werte in den ersten 3 Behandlungswochen. In der 5. Woche haben sich die Werte normalisiert, fallen dann aber wieder auf ein pathologisches Niveau ab. Auch hier ist anzunehmen, dass bei einer grösseren Zahl von Frauen der Kurvenverlauf ausgeglichener sein könnte.

Der Faktor V zeigt bei den Männern keine pathologischen Durchschnittswerte, wobei aber das Absinken der Werte bis an die untere Grenze der Norm um die 3. Behandlungswoche auffällt. Bei den Frauen findet sich in den ersten beiden Behandlungswochen ein deutlich pathologischer Durchschnittswert. Auch hier ist wie bei den anderen Gerinnungsuntersuchungen die geringe Zahl der Versuchspersonen für den "deutlich" pathologischen Wert in Erwägung zu ziehen.

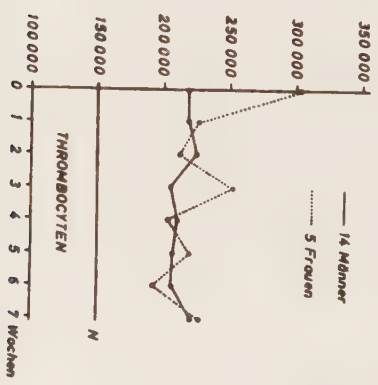
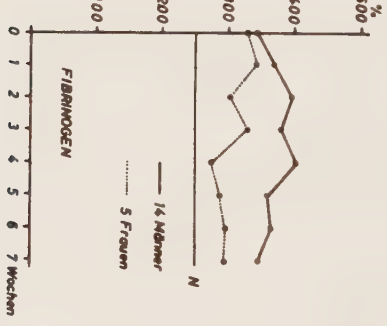
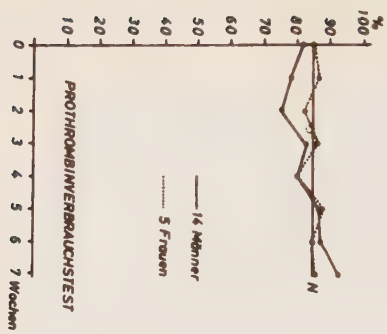
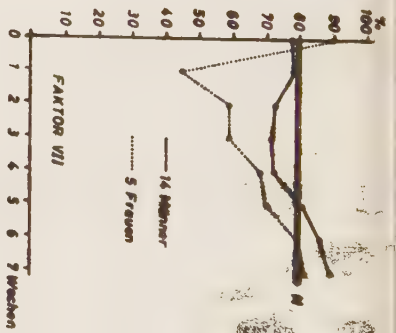
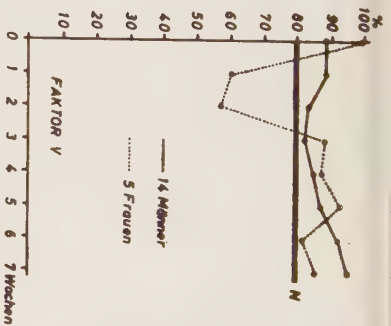
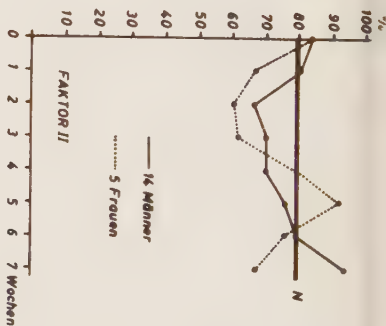
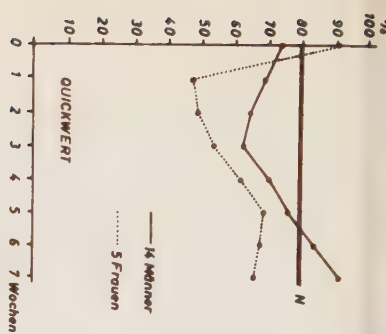


Abbildung 2

Der Faktor VII zeigt einen ähnlichen Verlauf wie der QUICK-Wert bei den Männern. Die Werte normalisieren sich nach der 5. Behandlungswoche. Bei den Frauen sind die vor Beginn der Therapie normalen Werte bis zur 6. Woche auf einem pathologischen Niveau.

Von den übrigen Gerinnungswerten zeigt der PVT bei den Männern bis zur 4. Woche einen leicht pathologischen Verlauf. Bei den Frauen ist nur in der 2. und 4. Woche ein leicht pathologischer Ausfall zu erkennen. Da alle pathologischen Werte des PVT nur gering unter der Norm liegen, kann man von uncharakteristischen Veränderungen sprechen.

Die Durchschnittswerte des Fibrinogens und der Thrombozyten liegen im Verlauf über die 7wöchige Behandlungszeit alle im Normbereich.

B. Statistische Ergebnisse

Der FRIEDMAN-Test (in 8)

Mit diesem Test soll bei verschiedenen Patientengruppen vor Beginn und im Verlauf einer 7wöchigen klinischen Pharmakotherapie der Unterschied zwischen den Mittelwerten verschiedener Messreihen auf Signifikanz geprüft werden. Hierbei wird versucht, die interindividuellen Unterschiede als Variationsursache auszuschalten. Beim FRIEDMAN-Test werden die unter den k Bedingungen erzielten Messwerte für jedes der N Individuen nach k Rangplätzen geordnet.

Nimmt man an, dass die verschiedenen Bedingungen keinen Einfluss auf die Verteilung der betroffenen Messwerte nehmen (H_0), werden sich die Rangplätze der N Individuen nach Zufall auf die k Bedingungen verteilen. Bildet man also unter H_0 die Rangsumme für jede der k Bedingungen, so werden diese nicht oder nur zufällig voneinander abweichen. Üben einzelne Bedingungen aber einen systematischen Einfluss aus (H_1), so werden die k Bedingungen

unterschiedliche Rangsummen ergeben.

FRIEDMAN hat eine Statistik χ_r^2 (Rang - χ^2) angegeben, die eine Entscheidung darüber gestattet, ob bestimmte Rangsummenunterschiede noch als zufallsbedingt angesehen werden dürfen oder nicht. Bezeichnet man die Spalten-Rangsummen für die k Bedingungen mit T_j ($j = 1, 2, \dots, k$), so ist χ_r^2 definiert als

$$\chi_r^2 = \frac{12}{N_k(k+1)} \sum_{j=1}^k T_j^2 - 3 N (k+1)^{39}$$

N = Zahl der Versuchspersonen

k = Zahl der Wochen

T_j = Spalten-Rangsumme

Die Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN ergibt für die in Tabelle 19 dargestellten Ergebnisse, dass der pathologische Ausfall der Gerinnungswerte sich über den Beobachtungszeitraum tatsächlich verändert (also nicht konstant bleibt); die Wahrscheinlichkeit, dass die Veränderungen über die Zeit hinweg rein zufällig sind, ist nur 1:100 (Signifikanz auf dem 1 % - Niveau).

Nach der gleichen Methode wird in Tabelle 20 versucht, eine entsprechende Signifikanz für den pathologischen Ausfall der Gerinnungswerte bei 6 schizophrenen Männern zu finden. Es liess sich hierbei aber keine Signifikanz erkennen, wahrscheinlich durch die geringe Anzahl von Versuchspersonen.

Für die übrigen 8 psychotisch Kranken liess sich jedoch unter den gleichen Bedingungen in Tabelle 21 eine Signifikanz auf dem 1 % - Niveau aufzeigen.

Auch bei den 5 weiblichen schizophrenen Patienten konnte keine Signifikanz erzielt werden, wahrscheinlich auch

wegen der zu geringen Zahl von Versuchspersonen (Tabelle 22).

Die Patienten wurden dann nach dem Gesichtspunkt aufgeteilt, ob sie bereits vorbehandelt waren oder nicht.

Für Vorbehandelte und Nicht-Vorbehandelte wurde eine Rangvarianzanalyse wie oben berechnet.

Es ergab sich, dass bei den Vorbehandelten die Veränderung der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte über den Beobachtungszeitraum rein zufällig war (χ^2 nicht signifikant; Tabelle 24). Bei den Nicht-Vorbehandelten variierte die Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte über den Beobachtungszeitraum signifikant (auf dem 1 % - Niveau; Tabelle 23).

Aus den Absolutwerten der einzelnen Gerinnungsuntersuchungen war schon zu entnehmen, dass Störungen der I.Gerinnungsphase deutlich überwogen. Die Veränderungen des Prothrombinverbrauchstests, des Fibrinogens und der Thrombocyten waren unbeständig, seltener und somit uncharakteristisch. Diese Tatsache konnte mit der FRIEDMAN'schen Rangvarianzanalyse bestätigt werden. Für die Störung der I.Gerinnungsphase, die den QUICK-Wert, die Faktoren II, V und VII einschliesst, ergab sich eine Signifikanz auf dem 5 % -Niveau, wohingegen sich für die übrigen Gerinnungswerte keine Signifikanz darstellen liess (Tabelle 25 u.26).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Gerinnungsstörungen vor und während der Pharmakotherapie der Psychosen. So war es wichtig bei Ausschluss interner Erkrankungen festzustellen, ob Gerinnungsstörungen bereits vor Beginn einer psychiatrischen Pharmakotherapie - etwa im Beginn eines akuten psychotischen Schubes - auftreten. Das liesse den Schluss zu, dass Störungen im Gerinnungsablauf morbogen bedingt sein könnten. Treten die Gerinnungsstörungen erst unter der Pharmakotherapie auf, so wären sie pharmakogen bedingt.

Zur Feststellung dieses Unterschiedes wurde der WILCOXON-Test (in 8) verwendet: Man prüft, ob sich zwei korrelierende Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz signifikant unterscheiden. Dieser Test kann auf Rangdaten oder nicht-normal verteilte Messwerte angewendet werden.

Man ermittelt T (Summe der Ränge mit den selteneren Vorzeichen) als Prüfgrösse.

$$T = \mu_T - T$$

Die Signifikanz war aus Tabelle 8 (in 8) abzulesen, da es sich um eine kleine Stichprobe handelte.

Da erfahrungsgemäss die Dosierung der neuroleptischen Therapie zur 4. Behandlungswoche hin niedriger wurde, wird die mittlere Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte zwischen der 1. und der 4. Behandlungswoche gegen die Anzahl der pathologischen Werte vor Beginn einer neuroleptischen Therapie getestet. Hierbei wurde ebenfalls zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten unterschieden.

Dabei zeigte sich bei den vorbehandelten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte vor Beginn der Therapie und der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte in den ersten 4 Behandlungswochen, hingegen war bei den unvorbehandelten Patienten ein signifikanter Unterschied auf dem 1 % - Niveau zu erkennen (Tabelle 27 u. 28). Das bedeutete, dass Gerinnungsstörungen erst unter der Therapie mit Neuroleptika auftraten, also pharmakogen bedingt waren. Die bereits bestehenden Gerinnungsstörungen bei vorbehandelten Patienten beweisen das.

Schliesslich war die Frage von Bedeutung, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der neuroleptischen Therapie und der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte bestand.

Die Feststellung dieses Zusammenhangs wurde durch den Korrelationskoeffizienten τ von KENDALL geprüft (in 8). Dabei wird vorausgesetzt, dass alle Individuen einer Stichprobe nach zwei Merkmalen einer Grösser-Kleiner-Relation miteinander verglichen werden können.

Auch bei dieser Untersuchung wurde versucht, einen Unterschied zwischen Vorbehandelten und Unvorbehandelten festzustellen.

Es ergab sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosierungsmenge und der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte bestand.

Dieser Zusammenhang war bei den 9 Nicht-Vorbehandelten höher signifikant ($\tau = 0,94$) ($\alpha = 1\%$ -Niveau) als bei den 10 Vorbehandelten ($\tau = 0,55$ = signifikant auf dem 5% - Niveau; Tabelle 29 u. 30).

Es wäre interessant, festzustellen, in welcher Weise sich die pathologischen Gerinnungswerte über die Zeit verändern, etwa ob bestimmte "Trends" vorliegen, wie linearer Anstieg oder Abstieg.

Solchen Fragen kann man natürlich nur nachgehen, wenn die pathologischen Gerinnungswerte sich signifikant über die Zeit verändern.

Betrachtet man die Ergebnisse bei den 14 Männern (Tabelle 5), so erkennt man, dass die Anzahl pathologischer Gerinnungswerte zunächst ansteigt (bis zur 3. Woche beim QUICK-Wert) und dann wieder abfällt.

Eine Überprüfung auf Signifikanz ist jedoch wegen der geringen Anzahl der Behandlungswochen nicht möglich: da aufgrund der Datenart parameterfrei geprüft werden sollte, müsste man zwei Trendtests durchführen, die einmal den aufsteigenden Trend, das andere Mal den absteigenden Trend berücksichtigen. Für die erste Prüfung stünden dann nur 3 Werte, für die zweite Prüfung nur 4 Werte zur Verfügung.

Schliesslich könnte man noch eine Kontrollgruppe (5 gesunde, nicht mit Psychopharmaka behandelte Personen) mit den Experimentalgruppen vergleichen, die man hinsichtlich einer Signifikanz der Differenzen der Mittelwerte überprüfen könnte.

Da bei der Kontrollgruppe (siehe Beschreibung des Patientengutes) grundsätzlich keine pathologischen Gerinnungswerte auftraten, dagegen in den Experimentalgruppen meist pathologische Werte auftraten, erübrigt sich hier ein statistischer Vergleich.

VIII. DISKUSSION

Es wurden 19 mit Neuroleptika behandelte psychotisch Kranke auf Störungen im Gerinnungsablauf untersucht. Der Gerinnungsstatus wurde vor Beginn einer neuroleptischen Therapie und im Verlauf einer 7wöchigen Behandlung beobachtet.

Die Ergebnisse wurden in Absolutwerten und statistischen Auswertungen dokumentiert.

Die in den Tabellen 5 - 18 dokumentierten Ergebnisse in Absolutwerten zeigen bei männlichen und weiblichen Patienten, unabhängig vom Alter und von der Erkrankung der Patienten, eine einheitliche Störung der Gerinnungswerte, die besonders den QUICK-Wert, die Faktoren II, V und VII betreffen. Die Werte dieser Tests waren besonders in den ersten Behandlungswochen erniedrigt. Diese Veränderung zeigte eine verminderte Gerinnbarkeit an. Diese Faktoren sind bei Störungen der I.Gerinnungsphase erniedrigt, so dass die Störung in dieser Phase der Gerinnung auch bei den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen anzunehmen ist.

Bei allen Patienten konnten interne Erkrankungen ausgeschlossen werden, so dass Gerinnungsstörungen entweder

auf die psychotische Krankheit oder auf den pharmakologischen Einfluss bezogen werden mussten.

Da vor Beginn der Pharmakotherapie nur in wenigen Fällen uncharakteristische Störungen der Gerinnung beobachtet werden konnten, waren diese unter der Therapie auftretenden Veränderungen auf einen pharmakologischen Effekt zu beziehen. Die bei vorbehandelten Patienten beobachteten ähnlichen Gerinnungsstörungen bestätigten diese Vermutung.

Bei der statistischen Auswertung nach der FRIEDMAN-Rangvarianzanalyse konnte nachgewiesen werden, dass der pathologische Ausfall der Gerinnungswerte sich über den Beobachtungszeitraum tatsächlich veränderte. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Veränderungen über die Zeit hinweg rein zufällig waren, lag bei 1:100. Für krankheitsbedingte pathologische Veränderungen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bei Nicht-Vorbehandelten variierte im Gegensatz zu Vorbehandelten die Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte signifikant über den Beobachtungszeitraum. Die bereits bei den Absolutwerten festgestellten Veränderungen der 1. Gerinnungsphase konnten auch mit der FRIEDMAN'schen Rangvarianzanalyse als signifikant gegenüber den übrigen Gerinnungswerten bestätigt werden.

Mit dem WILCOXON-Test wurde bewiesen, dass die pathologischen Veränderungen des Gerinnungsstatus auf die Pharmakotherapie zu beziehen war. Das zeigte sich deutlich bei den nicht vorbehandelten Patienten.

Mit dem KENDALL'schen Korrelationskoeffizienten konnte eine deutliche Abhängigkeit der pathologischen Veränderungen von der Höhe der neuroleptischen Therapie aufgezeigt werden.

Bestimmte "Trends", wie linearer Anstieg oder Abstieg, konnten wegen der zu geringen Zahl der Patienten statistisch nicht nachgewiesen werden.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass in der hämatischen Komponente der Gerinnung Störungen der I.Phase unter neuroleptischer Therapie auftreten. Die erniedrigten Werte der Thromboplastinzeit, der Faktoren II, V und VII können beweisen, dass der Gerinnungsablauf im Sinne einer verminderten Gerinnbarkeit gestört ist. Diese Veränderungen weisen auf eine vermehrte Blutungsneigung, also auf die Gefahr einer hämorrhagischen Diathese hin.

Während der Beobachtungszeit konnte klinisch keine Blutung bei den 19 Patienten beobachtet werden. Das war auch nicht zu erwarten, da hämorrhagische Diathesen erst bei extrem niedrigen Gerinnungswerten auftreten, die bei dieser Arbeit nicht festgestellt werden konnte.

Welche Pathomechanismen können nun für die Entstehung der Gerinnungsstörungen verantwortlich gemacht werden ?

Da die Leber als "Gerinnungszentrale" angesehen wird, muss einerseits dort die Störung gesucht werden, wobei eine toxische oder allergische Schädigung des Leberparenchyms zu diskutieren ist.

Andererseits ist bekannt, dass die neuroleptischen Pharmaka eine Veränderung der Reaktionslage des vegetativen Nervensystems bewirken können. Diese neuroplegische Wirkung könnte auch Einfluss auf die Blutgerinnung haben.

A. Toxisch-allergische Schädigung des Leberparenchyms

Eine auf toxisch-allergischer Ursache beruhende Störung der Blutgerinnung durch medikamentösen Einfluss ist bekannt.

FLEISCHHACKER (24) nennt mehrere Medikamente (Sedormid, Phenacetin, Chinin, Chinidin, Salicylate, Pyramidon, Barbiturate, Jod, Nirvanol, org.Arsenverbindungen, Salvarsan, Mutterkorn- bzw. Goldpräparate, Phenylhydrazin, Sulfonamide, Thiosemicarbazon u.a.), die nach mehrmaliger Einverleibung zum Auftreten hämorrhagischer Diathesen führen können. Er trennt die toxische Wirkung, die erst bei längerer und meist kontinuierlicher Verabreichung höherer Dosen beobachtet wird, von den Überempfindlichkeitsreaktionen ab. Dabei können isolierte Purpura des Peritoneums und hämorrhagische Pleuritiden, Perikarditiden, sowie Zahnfleisch- und Nasenblutungen im Vordergrund stehen. Auch die Thrombocyten können stärker absinken. Im akuten Fall findet man oft eine Hypoprothrombinämie, die auf eine Mitbeteiligung der Leber am allergischen Geschehen zurückgeführt wird. Auch im Bereich des Myokards können Blutungen auf medikamentös-allergischer Basis entstehen. Durch p³² kommt es zu einer kurzdauernden Abnahme von Prothrombin, Faktor V und VII, Absinken der Thrombocyten, Verminderung des Prothrombinverbrauchs. Bei Überdosierung von Salicylsäure kann es zur Hypoprothrombinämie und hämorrhagischer Diathese kommen. Auch von Antipyrin, Amidopyrin, Acetanilid, Acetphenetidin und Chinchophen ist eine prothrombin-senkende Wirkung bekannt.

Es erscheint also nicht unwahrscheinlich, dass auch Neuroleptika diese Störungen der Blutgerinnung hervorrufen können. Die Gerinnungsergebnisse dieser Arbeit erfordern dementsprechend die Diskussion einer toxischen oder allergischen Leberparenchymschädigung, da sich die gleichen Gerinnungsstörungen wie bei den o.g.Medikamenten eingestellt haben.

Leberfunktionsstörungen können bei einem Ikterus, bei Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der leberspezifischen Transaminasen (besonders der SGOT und SGPT) erfasst werden. Veränderungen dieser Art sind bei neuroleptischer Behandlung beschrieben worden (10,11,14,23,27, 38,39,40,48), wobei besonders der "Phenothiazin-Ikterus" hervorgehoben wird. Es handelt sich dabei aber überwiegend um eine Gelbsucht infolge intrahepatischer Cholestase. Es ist trotzdem beschrieben worden, dass eine cholestatische Hepatose bei Phenothiazin-Ikterus in eine biliäre Zirrhose übergegangen ist (45,62).

Die Pathogenese des Phenothiazin-Ikterus ist auch heute noch umstritten (6). Ein hepatischer Ikterus stellt sicher eine ungewöhnliche Manifestation einer allergischen Reaktion dar. Für einen solchen pathogenetischen Mechanismus könnten die Latenzperiode bis zum Auftreten des Ikterus (meistens zwischen der 2. und der 4. Woche), die oft erhebliche Eosinophilie, das Wiederauftreten eines Ikterus nach erneuter Gabe kleiner Testdosen (43,79), die Möglichkeit der Desensibilisierung (43,79) und eine Spezifität gegenüber der ursächlichen Noxe (79) sprechen. Bei der Annahme einer allergischen Genese kann man jedoch nicht mit Sicherheit sagen, welche Art von immunologischer Reaktion der intrahepatischen Cholestase zugrunde liegt. Als Ursache werden Permeabilitätsstörungen an den kleinen Gallengängen erörtert (49), auf jeden Fall soll aber primär eine Schädigung der Leberparenchymzelle vorliegen (69).

Diese Schädigung der Leberparenchymzelle wäre aber die Voraussetzung für eine Störung der Blutgerinnung, in deren Folge durch Verlängerung der Thromboplastinzeit, Verminderung der Faktoren II, V und VII eine verminderte Gerinnbarkeit im Sinne einer hämorrhagischen Diathese auftreten kann.

SCHATTENFROH (72) konnte durch Versuche an Ratten zeigen, dass durch steigende Chlorpromazindosen regressive Leberveränderungen erzeugt werden. Nach anfänglicher Proliferation des Retikulo-Endothels als Ausdruck einer Funktionssteigerung kam es im weiteren Verlauf zu einer Verminderung der Ribonukleinsäuren im Leberläppchenzentrum, schliesslich zu einer eigenartigen konfluierenden Vakuolisierung des Leberzellplasmas und zur Verfettung und Schwund des Glykogens. Nekrosen wurden dabei selten beobachtet. Diese Veränderungen wurden als Folge einer Dysenzymie im Zellstoffwechsel der Leber gedeutet, die durch Chlorpromazin hervorgerufen wird. SCHATTENFROH fasst auch den cholestatischen Ikterus beim Menschen als Folge einer reversiblen, begrenzten Dysenzymie auf.

Bei dieser Leberparenchymstörung könnte man eine Beeinflussung der Blutgerinnung vermuten. Es bleibt aber fraglich, ob dieser Einfluss so schwerwiegend ist, dass es auch zu klinisch objektivierbaren Störungen (hämorrhagischen Diathesen) kommen kann.

B. Beeinflussung der Blutgerinnung durch die veränderte Reaktionslage des vegetativen Nervensystems

Das Blutgerinnungssystem reagiert in charakteristischer Weise auf Reizung oder Hemmung des vegetativen Nervensystems. Das geschieht durch psychische bzw. körperliche Erregung oder Beruhigung. Entsprechend wirken neuromimetische Mittel. Die Blutgerinnung wird einmal im Sinne einer Hyperkoagulabilität, das andere Mal im Sinne einer Hypokoagulabilität beeinflusst (20).

Diese zum Teil durch tierexperimentelle Versuche gefundenen Ergebnisse werden von ÖZEK und GEREDE (66) durch gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei unvorbehandelten psychotisch Kranken bestätigt.

Sie fanden bei 106 psychotisch Kranken (zwischen 18 und 72 Jahre) Veränderungen der Blutgerinnung als Folgeerscheinung der veränderten Reaktionslage des vegetativen Nervensystems. Die Patienten waren nicht neuroleptisch behandelt worden. Untersucht wurde der Prothrombinkomplex: die Einstufenmethode nach QUICK, die Blutungszeit nach DUKE und die Gerinnungszeit nach FONIO-BÜRKER. Dabei ergaben sich bei 65 % der Patienten (chronische und subchronische Erkrankte) normale Gerinnungswerte beim Prothrombinkomplex, der Gerinnungszeit und der Blutungszeit. Weiter zeigten 16 % der Patienten (meist chronisch erkrankt) erniedrigte Prozente der Konzentration des Prothrombinkomplexes. Eine Hyperprothrombinämie hatten 19 % der Patienten (akute und subakute Schizophrenien).

Bei diesen Ergebnissen fällt auf, dass die veränderte Reaktionslage des vegetativen Nervensystems verschiedene pathologische Ausschläge, einmal im Sinne einer verminderten Gerinnbarkeit, das andere Mal im Sinne einer verstärkten Gerinnbarkeit, anzeigt. Es ist fraglich, ob

die Veränderungen des Vegetativums bei chronisch Erkrankten gegenüber akut Erkrankten sich in den gegensätzlichen Gerinnungsstörungen manifestieren.

Es bleibt jedoch die Tatsache, dass die Blutgerinnung unabhängig von äusseren Einflüssen (Medikamente) durch Veränderung der vegetativen Reaktionslage beeinflusst werden kann. Das bestätigt auch PERLICK (9).

Er fand, dass experimentelle Reizung der Pressorrezeptoren im Sinus caroticus zu einer vagotonen Reaktionslage mit starker Vermehrung von Antithrombin II und einer Verminderung der Faktoren II, V und VII führt. Bei längerem Andauern des Reizes kann allmählich ein Anstieg der Gerinnungsfaktoren erfolgen. PERLICK glaubt, dass die erste Veränderung sicherlich keine Folge der Kreislaufumstellung ist, mit der sie auch keineswegs parallel geht, die später auftretende Steigerung der Gerinnungsfähigkeit aber die Folge der durch die Vagotonie bedingten Hypozirkulation ist. Einen ähnlichen Effekt erzielten auch MARKOSSIAN und YAKOUNINE (60), als sie bei Hunden die Hirnrinde reizten. Es kam zu einer schnell vorübergehenden Verkürzung der Gerinnungszeit mit Verminderung von Faktor V. In einigen Fällen folgte darauf eine Phase der Hyperkoagulabilität. Das Andauern der elektroenzephalographisch nachweisbaren Veränderung ging mit der Dauer der Gerinnungsveränderungen parallel einher.

In weiteren Versuchen fand PERLICK, dass es nach Vagotomie und Durchtrennung der Sinusnerven zu einer sympathikotonen Reaktionslage mit Hyperkoagulabilität kam, was durch eine Zunahme der Faktoren II, V, VII und X bei einer Verminderung von Antithrombin II charakterisiert war. Ausserdem stieg die fibrinolytische Aktivität.

Neben dieser experimentellen direkten Reizung des vegetativen Nervensystems werden auch Veränderungen des Gerinnungssystems durch indirekte Reizung des Vegetativums beobachtet.

Bei Hundeversuchen in tiefer Hypothermie (unter 20°C) fanden LASCH, SESSNER, SPOHN, KOLB, HEINZEL und KRATZERT (55) in der Phase der Abkühlung eine kontinuierliche Zunahme der Gerinnungstendenz des Blutes. Sie resultierte aus einer Aktivitätsvermehrung der Faktoren der Blut-thrombokinase und des Prothrombinkomplexes. Nach Herz-Kreislaufstillstand kam es während der Wiedererwärmung zu einer erheblichen Verlängerung der Gerinnungszeit, die durch das Auftreten grosser Mengen von körpereigenem Heparin in der Blutbahn bedingt war. Als Arbeitshypothese wurde für die Zunahme der Gerinnung während der Abkühlung eine "Hypozirkulation" verantwortlich gemacht; die infolge der langsamen Blutumlaufgeschwindigkeit über eine "latente Gerinnung" in der Blutbahn zu einer Aktivitätszunahme der Gerinnungsfaktoren führen könnte.

Ein Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Blutgerinnung erscheint nach den vorgenannten Beobachtungen wahrscheinlich.

Neuroleptika beeinflussen ebenfalls das vegetative Nervensystem. Um so mehr kann auch von ihnen eine Veränderung der Blutgerinnung angenommen werden. Mehrere Autoren, die eine Veränderung der Blutgerinnung unter Neuroleptika beobachteten, bestätigten diese Vermutungen (9,20,24,44, 59,64).

HUGUENARD (44) fand bei Verwendung des "lytischen Cocktails" bei der Hibernation eine Hypokoagulabilität. MARGGRAFF (59) beobachtete im postoperativen Verlauf bei Verwendung ganglioplegischer Mittel aus der Phenothiazinreihe ein gehäuftes Auftreten von Nachblutungen während und auch nach der vegetativen Blockade. MARGGRAFF nimmt an, dass in der vegetativen Blockade bei Menschen körpereigenes Heparin vermehrt gebildet wird. Durch diese vermehrte Heparinbildung werden die Vermehrungen der Vorgerinnungsstufen gehemmt. Ein wichtiger Faktor soll die Sympathikolyse sein, die durch die ihr eigene Vasodilatation zusätzlich körpereigenes Heparin in den venösen Kreislauf abgeben soll. Von Chlorpromazin ist eine sympathikolytische

Wirkung bekannt, wenn es auch kein Sympathikolytikum im strengeren Sinne ist. MARGGRAF schreibt aber dem Chlorpromazin eine entscheidende Bedeutung bei den Nachblutungen zu. Diese Chlorpromazinwirkung fand sich in nur sehr geringem Masse dann, wenn die Mischung vegetativ blockierender Medikamente parasymphathikolytische Faktoren enthielt.

DEUTSCH (20) hebt vor allen Dingen die parasymphathikolytische Wirkung einiger Psychopharmaka (Promethazin, Thizinamon, Ethopropazin, Diethazin) hervor. Eine stärkere sympathikolytische Wirkung, wie sie MARGGRAF beim Chlorpromazin vermutet, schreibt er diesem Medikament nicht zu. Er räumt aber ein, dass die durch die Neuroleptika eintretende psychische Beruhigung eine Hypokoagulabilität hervorrufen kann.

Der Einfluss der Phenothiazinpräparate auf die Blutgerinnung, speziell die Verminderung des Faktors V und VII, sowie des Prothrombins konnte von PERLICK, DIESNER und FLEMMING (67) experimentell bewiesen werden. Diese Autoren beobachteten sogar eine Fibrinolyse-Hemmung bei ihren Versuchen. Sie diskutieren die Möglichkeit einer hämorrhagischen Diathese durch die Verminderung dieser Faktoren. Dagegen spricht die gleichzeitig festgestellte Verminderung der Kapillar-Permeabilität, die durch die Phenothiazinpräparate ebenfalls bewirkt wird.

Diese Beobachtungen könnten das Fehlen einer hämorrhagischen Diathese bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten erklären, die relativ stark erniedrigte Faktorenwerte aufwiesen.

Auch OSTEN (64) fand regelmässig bei der von ihm entwickelten Thromboseprophylaxe eine Verminderung der Faktoren V und VII, sowie des Prothrombin-Faktors VII-Komplexes bei gleichzeitiger Normalisierung der Thrombin-Heparin-Toleranz und langsamen Anstieg des Antithrombintiters. Er betonte allerdings, dass die Ansprechbarkeit der hämatischen Komponente speziell im Bereich der Gerinnungsfaktoren

erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt. Das wurde auch bei den Untersuchungen in dieser Arbeit deutlich.

Besondere Bedeutung misst er der Beobachtung bei, dass bei plötzlichem Absetzen der Phenothiazin-Derivate eine als "rebound-effect" bekannte Gegenregulation einsetzt. Mit dem Abklingen der Phenothiazinwirkung wurde eine Situation der Thrombosebereitschaft beobachtet. Diese kann nach OSTEN in eine Thrombose übergehen.

Diese Feststellung könnte eine Erklärung für die in der Literatur häufig beschriebenen Thrombosen und Embolien geben. Einschränkend muss dazu aber gesagt werden, dass die in der Literatur beschriebenen Thrombosen und Embolien unter der Pharmakotherapie beobachtet wurden, wenngleich auch hier eine Verminderung der neuroleptischen Dosierung als auslösende Ursache nicht auszuschliessen ist.

Die Neuroleptika haben durch die von ihnen veränderte Reaktionslage des vegetativen Nervensystems einen Einfluss auf die Blutgerinnung. In welcher Art und Weise dieser Einfluss auf das Gerinnungssystem erfolgt, ist noch nicht sicher geklärt.

Einen Hinweis zur Klärung dieser Frage kann aber vielleicht die "Regulations-dynamische Analyse" geben, die die psychopharmakologischen Wirkphasen charakterisiert (15): "Die Neuroleptika verringern die Hyperaktivität an zentralen Aktivierungsmechanismen der sympathischen Funktionsrichtung intensiver als die der parasympathischen. Ihr sympathikolytischer Effekt hinterlässt am Gesamtorganismus infolgedessen eine mehr trophotrope Funktionsrichtung. Die Thymoleptika verringern die Hyperaktivität an zentralen Aktivierungsmechanismen der parasympathischen Funktionsrichtung intensiver als die der sympathischen; ihr parasympathikolytischer Effekt hinterlässt am Gesamtorganismus eine mehr ergotrope Funktionsrichtung."

Aus diesen Literaturhinweisen ist zu schliessen, dass eine Beeinflussung des Gerinnungssystems durch psychopharmakologische Wirkung als wahrscheinlich anzunehmen ist. Das Gerinnungssystem ist dabei mehr in der Richtung einer verminderten Gerinnbarkeit als in der Richtung einer verstärkten Gerinnbarkeit verändert. Die Gerinnungsfaktoren der in dieser Arbeit untersuchten Patienten sprechen für eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes und entsprechen damit weitgehend den in der Literatur (20,44,59,64,67) beschriebenen Gerinnungsstörungen.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen sich durch zwei - möglicherweise zusammenwirkende - pathogenetische Faktoren erklären.

Die Gerinnungsstörungen, die für eine latente hämorrhagische Diathese sprechen, werden durch die psychopharmakologisch beeinflusste Veränderung der vegetativen Reaktionslage und die möglicherweise toxisch - allergische Leberparenchymschädigung hervorgerufen.

Es kann nicht mit Sicherheit geklärt werden, ob die häufig beschriebenen Thrombosen und Embolien ebenfalls im Rahmen der veränderten vegetativen Reaktionslage auftreten. Hier spielen, wie auch KOLLER (51) betont, wahrscheinlich mehrere Faktoren, besonders dispositionelle (wie hohes Alter, Vorschädigung von Herz-, Kreislauf- und Gefäßsystem), eine grosse Rolle.

Klinische Gerinnungsstörungen konnten im Verlauf der Untersuchungen nicht festgestellt werden. Es soll aber abschliessend betont werden, dass Gerinnungsstörungen, gleich ob sie als hämorrhagische Diathese, als Thrombose oder Embolie auftreten, als eine seltene, jedoch sehr gefährliche Komplikation bei der Therapie mit Neuroleptika anzusehen sind.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Es war bekannt, dass Thrombosen, Embolien und hämorrhagische Diathesen unter der Therapie mit Neuroleptika auftreten können und als seltene aber gefährliche Komplikationen beschrieben werden.

Von der Vermutung ausgehend, dass die Ursachen dafür in der Störung der hämatischen Komponente des Gerinnungsablaufs zu suchen sind, wurden Gerinnungsstaten regelmässig vor Beginn und im Verlauf einer 7wöchigen psychiatrischen Pharmakotherapie durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurden 19 Patienten untersucht.

Es ergaben sich folgende Befunde:

1. Bei allen Patienten kann eine interne Erkrankung (bes. Leberfunktionsstörungen) ausgeschlossen werden. Das ermöglicht zu unterscheiden, ob Gerinnungsstörungen bereits im Verlauf psychischer Erkrankungen auftreten, oder ob sie erst unter der Therapie mit Neuroleptika auftreten.
2. Vor Beginn der neuroleptischen Pharmakotherapie können bei 9 unvorbehandelten Patienten keine Gerinnungsstörungen nachgewiesen werden. Bei 10 vorbehandelten Patienten sind vor Beginn der Therapie in einigen Fällen Gerinnungsstörungen nachweisbar.
3. Unter der neuroleptischen Therapie treten bei allen Patienten Gerinnungsstörungen im Sinne einer verminderten Gerinnbarkeit auf, die in den ersten Behandlungswochen besonders ausgeprägt sind. Die Gerinnungsstörungen betreffen die Thromboplastinzeit (QUICK-Wert) und die Faktoren II, V und VII. Die übrigen Gerinnungsuntersuchungen (Blutungszeit, Heparinrecalcifizierungszeit, Thrombinzeit, Prothrombinverbrauchstest, Fibrinogen, Thrombocyten und Retraktion) zeigen nur wenige und uncharakteri-

stische Störungen. Diese Ergebnisse werden mit der FRIEDMAN'schen Rangvarianzanalyse bestätigt. Daraus folgt, dass eine Störung der I.Gerinnungsphase vorliegt.

4. Eine klinisch objektivierbare Gerinnungsstörung im Sinne einer Thrombose, Embolie oder hämorrhagischen Diathese ist nicht beobachtet worden. Die Ergebnisse der einzelnen Gerinnungsuntersuchungen sind für jeden Patienten in Absolutwerten dokumentiert. Deren Mittelwerte zeigen zahlenmässig und graphisch die Veränderung der Gerinnung über den Zeitraum des Untersuchungsverlaufs.
5. Die statistische Auswertung ergibt für 14 männliche Patienten, dass der pathologische Ausfall der Gerinnungswerte sich über den Untersuchungszeitraum tatsächlich verändert (Signifikanz auf dem 1 % - Niveau). Bei 11 schizophrenen Patienten (6 Männer, 5 Frauen) kann keine Signifikanz für den pathologischen Ausfall der Gerinnungswerte über den Untersuchungszeitraum erkannt werden. Die pathologischen Gerinnungswerte variieren also bei Schizophrenen über die Zeit rein zufällig.

Bei den 9 unvorbehandelten Patienten variieren die Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte im Gegensatz zu den 10 vorbehandelten Patienten signifikant auf dem 1 % - Niveau.

Ausserdem wird die mittlere Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte zwischen der 1. und der 4. Behandlungswoche gegen die Anzahl der pathologischen Werte vor Beginn der neuroleptischen Therapie bei 9 unvorbehandelten und 10 vorbehandelten getestet. Bei den vorbehandelten Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte vor Beginn der Therapie und der Anzahl der pathologischen Ge-

rinnungswerte in den ersten 4 Behandlungswochen, hingegen ist bei den unvorbehandelten Patienten ein signifikanter Unterschied auf dem 1 % -Niveau zu erkennen. Damit wird bewiesen, dass Gerinnungsstörungen erst unter der Therapie mit Neuroleptika auftreten.

Es kann mit dem Korrelationskoeffizienten τ von KENDALL gezeigt werden, dass zwischen der Höhe der neuroleptischen Dosierung und der Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte ein signifikanter Zusammenhang besteht. Dieser ist bei den 9 Unvorbehandelten höher signifikant (1 % - Niveau) als bei den 10 Vorbehandelten (5 % - Niveau).

6. Die Neuroleptika bewirken über eine Veränderung der Reaktionslage des vegetativen Nervensystems eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes. Diese in der Literatur mehrfach beschriebene Eigenschaft der Neuroleptika findet in den Ergebnissen dieser Arbeit ihre Bestätigung.

Weiterhin wird ein toxisch-allergischer Einfluss der Neuroleptika auf das Leberparenchym diskutiert, der möglicherweise ebenfalls eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes bewirkt.

7. Nicht sicher geklärt werden kann, ob die in der Literatur häufiger beschriebenen Thrombosen und Embolien als Folge der abklingenden Phenothiazinwirkung im Sinne eines "rebound-effect" auftreten.

X. ANHANG

A. Tabellen mit den Absolutwerten der einzelnen Gerinnungsfaktoren

Tabelle 5

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
QUICK-Wert in %								
vorbehandelt								
1	48	100	66	82	84	76	72	82
2	47	34	39	40	46	70	80	94
3	60	68	55	65	61	55	56	63
4	68	64	67	44	74	84	100	100
5	100	92	82	60	82	92	100	100
6	52	58	100	64	63	80	95	100
7	52	52	42	46	43	60	44	60
nicht vor- behandelt								
8	95	44	50	71	85	87	65	98
9	94	80	90	80	54	74	98	100
10	51	51	57	50	72	50	61	100
11	92	100	70	94	100	100	100	100
12	92	94	100	67	80	90	98	100
13	96	86	50	57	58	58	90	96
14	100	64	44	48	79	84	98	100

Tabelle 6

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
QUICK-Wert in %								
nicht vor- behandelt								
15	100	38	70	88	84	98	80	88
16	98	37	29	40	43	52	70	59
vorbehandelt								
17	96	56	46	41	81	100	100	100
18	60	64	60	50	48	42	43	36
19	100	44	40	52	58	52	46	50

Tabelle 7

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor II in %								
vorbehandelt								
1	70	64	57	60	84	72	72	82
2	62	70	33	65	60	100	91	88
3	48	64	46	68	48	59	52	57
4	96	58	65	54	56	76	96	100
5	96	95	86	74	76	94	100	100
6	46	52	56	56	54	80	90	100
7	75	85	56	58	44	72	78	100
nicht vor- behandelt								
8	96	76	68	80	80	100	85	100
9	100	100	88	80	76	86	96	100
10	90	89	84	100	100	100	100	100
11	100	100	80	100	100	100	100	100
12	100	100	100	90	78	98	100	100
13	100	100	50	60	54	56	74	94
14	96	78	70	47	78	78	85	88

Tabelle 8

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor II in %								
nicht vor- behandelt								
15	95	100	100	100	100	100	82	63
16	88	43	53	54	90	100	85	48
vorbehandelt								
17	80	43	47	48	81	98	100	100
18	58	55	52	47	62	96	55	42
19	98	95	55	62	62	70	60	60

Tabelle 9

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor V in %								
vorbehandelt								
1	47	100	100	100	100	94	94	92
2	72	38	35	68	90	100	88	78
3	100	92	94	94	80	58	64	70
4	100	98	100	41	75	95	100	100
5	94	80	84	80	100	100	100	100
6	76	96	100	88	100	88	98	100
7	65	90	46	60	56	68	62	95
nicht vor- behandelt								
8	100	76	91	100	96	100	100	100
9	90	100	100	100	70	90	100	100
10	85	100	100	94	96	100	100	100
11	100	92	82	100	100	100	100	100
12	100	100	100	98	100	100	100	100
13	100	100	64	50	54	48	88	100
14	100	88	76	90	78	80	100	98

Tabelle 10

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor V in %								
nicht vor- behandelt								
15	100	62	50	100	88	100	100	100
16	100	50	71	90	100	100	89	70
vorbehandelt								
17	98	66	48	96	100	100	100	100
18	100	78	84	82	72	98	72	80
19	100	48	35	72	75	70	47	78

Tabelle 11

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor VII in %								
vorbehandelt								
1	44	80	76	90	56	84	80	80
2	64	48	50	56	84	88	79	63
3	64	70	53	67	59	58	52	60
4	70	64	60	62	78	90	100	98
5	98	82	88	62	78	98	100	100
6	64	74	88	74	58	78	94	98
7	42	54	73	68	60	75	57	73
nicht vor- behandelt								
8	96	78	59	64	70	76	81	86
9	92	96	100	96	60	70	92	100
10	75	100	88	96	100	82	100	98
11	100	100	78	100	100	100	100	100
12	98	100	89	54	76	94	100	100
13	100	66	48	58	60	62	82	92
14	82	80	80	64	78	83	93	95

Tabelle 12

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Faktor VII in %								
nicht vor- behandelt								
15	95	33	75	75	100	88	85	96
16	82	43	50	61	72	60	74	75
vorbehandelt								
17	86	52	41	41	76	95	100	98
18	86	60	84	65	38	50	68	60
19	95	34	48	54	58	58	72	76

Tabelle 13

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Prothrombinverbrauchstest (PVT) in %								
vorbehandelt								
1	77	41	74	85	77	79	79	87
2	73	95	93	92	92	92	88	87
3	74	96	95	97	88	98	91	97
4	73	69	67	80	85	95	96	96
5	89	79	87	76	76	89	92	96
6	86	76	89	80	63	78	88	92
7	57	78	69	97	64	93	82	80
nicht vor- behandelt								
8	90	77	83	76	84	78	96	96
9	90	64	65	76	84	90	96	96
10	79	55	69	82	82	66	40	76
11	86	87	64	63	96	95	94	96
12	96	90	90	85	93	95	96	95
13	80	90	40	91	77	85	94	94
14	96	88	78	86	76	88	92	96

Tabelle 14

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Prothrombinverbrauchstest (PVT) in %								
nicht vor- behandelt								
15	94	96	96	90	58	76	90	92
16	86	82	95	86	91	92	84	81
vorbehandelt								
17	96	80	89	94	96	96	96	94
18	71	86	54	80	67	95	69	80
19	95	89	80	94	92	83	87	88

Tabelle 15

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fibrinogen in mg %								
vorbehandelt								
1	290	375	290	230	325	340	370	375
2	240	235	520	500	525	450	475	375
3	260	260	310	255	310	235	345	200
4	300	335	370	400	315	300	310	305
5	350	265	250	260	185	235	265	295
6	310	430	480	540	320	310	320	310
7	430	500	480	445	435	330	400	350
nicht vor- behandelt								
8	600	550	410	530	600	395	325	350
9	300	300	285	180	175	255	295	320
10	480	600	600	525	550	600	515	495
11	225	250	270	370	540	500	475	480
12	480	340	550	440	400	405	400	295
13	250	190	215	185	380	255	260	295
14	325	540	550	460	580	475	450	425

Tabelle 16

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fibrinogen in mg %								
nicht vor- behandelt								
15	330	310	340	400	330	245	250	280
16	250	420	475	375	375	350	295	340
vorbehandelt								
17	295	475	235	260	255	290	300	285
18	410	340	270	375	260	340	400	330
19	360	180	210	240	160	220	240	240

Tabelle 17

Versuchs- personen Männer	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Thrombocyten (in 1.000/cmm)								
vorbehandelt								
1	145	143	126	134	184	98	143	156
2	194	192	307	309	305	269	262	264
3	376	338	231	170	189	184	138	252
4	210	200	250	146	120	112	145	165
5	159	199	189	183	257	308	298	295
6	165	197	175	140	140	166	172	186
7	182	129	171	149	105	114	328	277
nicht vor- behandelt								
8	188	353	184	132	289	277	211	229
9	207	198	248	158	153	165	172	198
10	210	297	264	335	263	359	132	144
11	359	226	263	121	175	195	205	215
12	209	136	153	335	178	198	202	204
13	186	153	187	264	172	277	295	284
14	264	301	412	330	425	195	208	210

Tabelle 18

Versuchs- personen Frauen	vor Beginn der Therapie	Wochen						
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Thrombocyten (in 1.000/cmm)								
nicht vor- behandelt								
15	405	441	380	441	231	258	205	176
16	250	250	189	246	251	206	239	277
vorbehandelt								
17	196	129	98	152	205	210	225	210
18	244	168	166	204	166	260	120	332
19	423	147	230	161	134	107	171	152

B. Tabellen zur statistischen Auswertung

a. Tabellen zur Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN

Tabelle 19

Versuchs- personen Männer	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1	6	3	5	3	2	4	4	0
2	6	5	5	4	3	1	1	2
3	4	3	3	2	3	5	5	5
4	3	4	4	6	5	2	1	0
5	0	1	0	4	4	1	0	0
6	4	4	1	6	5	2	0	0
7	5	4	5	5	5	5	5	3
8	1	6	4	5	3	2	0	0
9	0	1	1	2	6	2	0	0
10	3	3	3	3	3	3	4	2
11	1	0	3	2	1	0	0	0
12	0	1	1	2	1	0	0	0
13	1	2	6	5	5	5	1	0
14	0	3	5	3	6	1	0	0
Rangsummen:	60	66,5	77	82	78	62,5	46,5	29,5

$\chi^2 = 23$ = Signifikanz auf dem 1 % - Niveau
bei 7 Freiheitsgraden

(Pathologische Gerinnungswerte bei 14 Männern im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

waagerecht : Zahl der Behandlungswochen

senkrecht : Zahl der Versuchspersonen

Tabelle 20

Versuchs- personen Männer	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1	6	3	5	3	2	4	4	0
2	6	5	5	4	3	1	1	2
3	4	3	3	2	3	5	5	5
4	3	4	4	6	5	2	1	0
13	1	2	6	5	5	5	1	0
14	0	3	5	3	6	1	0	0
Rangsummen:	29	28	37	29	30	27,5	20,5	15

$$\chi^2 = 8 = \text{keine Signifikanz bei } 7 \text{ Freiheitsgraden}$$

(Pathologische Gerinnungswerte bei 6 schizophrenen Männern im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

Tabelle 21

Versuchs- personen Männer	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
5	0	1	0	4	4	1	0	0
6	4	4	1	6	5	2	0	0
7	5	4	5	5	5	5	5	3
8	1	6	4	5	3	2	0	0
9	0	1	1	2	6	2	0	0
10	3	3	3	3	3	3	4	2
11	1	0	3	2	1	0	0	0
12	0	1	1	2	1	0	0	0
Rangsummen:	31	38,5	40	53	48	35	26	14,5

$\chi^2 = 19 = \text{Signifikanz auf dem 1 \% - Niveau}$
bei 7 Freiheitsgraden

(Pathologische Gerinnungswerte bei 8 psychotisch Kranken, die keine Schizophrenie haben, im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

Tabelle 22

Versuchs- personen Frauen	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
15	0	3	3	1	1	2	0	0
16	0	5	4	3	2	2	3	5
17	0	6	6	3	1	0	0	0
18	3	4	3	4	5	2	6	4
19	0	5	6	5	6	6	5	5
Rangsummen:	9	31	30,5	23,5	26	19	20,5	20,5

$$\underline{\chi^2 = 12 = \text{keine Signifikanz bei}} \\ \underline{7 \text{ Freiheitsgraden}}$$

(Pathologische Gerinnungswerte bei 5 schizophrenen Frauen im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

Tabelle 23

Versuchs- personen	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Männer								
8	1	6	4	5	3	2	0	0
9	0	1	1	2	6	2	0	0
10	3	3	3	3	3	3	4	2
11	1	0	3	2	1	0	0	0
12	0	1	1	2	2	0	0	0
13	1	2	6	5	5	5	1	0
14	0	3	5	3	6	1	0	0
Frauen								
15	0	3	3	1	1	2	0	0
16	0	5	4	3	2	2	3	5
Rangsummen:								
	25	48,5	56	53	51,5	38,5	27,5	22

$\chi^2 = 24$ == Signifikanz auf dem 1% - Niveau
bei 7 Freiheitsgraden

(Pathologische Gerinnungswerte bei 9 nicht
vorbehandelten psychotisch Kranken im Verlauf
von 7 Behandlungswochen und vor Beginn
einer klinischen Therapie = 0)

Tabelle 24

Versuchs- personen	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Männer								
1	6	3	5	3	2	4	4	0
2	6	5	5	4	3	1	1	2
3	4	3	3	2	3	5	5	5
4	3	4	4	6	5	2	1	0
5	0	1	0	4	4	1	0	0
6	4	4	1	6	5	2	0	0
7	5	4	5	5	5	5	5	3
Frauen								
17	0	6	6	3	1	0	0	0
18	3	4	3	4	5	2	6	4
19	0	5	6	5	6	6	5	5
Rangsummen:	44,5	47,5	50	52	54	41,5	38,5	27

$$\chi^2 = 1 = \text{keine Signifikanz bei } 7 \text{ Freiheitsgraden}$$

(Pathologische Gerinnungswerte bei 10 vorbehandelten psychotisch Kranken im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

Tabelle 25

Versuchs- personen	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Männer								
1	4	1	3	1	1	2	2	0
2	4	4	4	4	2	1	1	2
3	3	3	3	2	3	4	4	4
4	2	3	3	4	4	1	0	0
5	0	0	0	3	2	0	0	0
6	4	3	1	3	3	1	0	0
7	4	2	4	4	4	4	4	2
8	0	4	3	2	1	1	0	0
9	0	0	0	0	4	2	0	0
10	2	1	1	1	1	1	1	0
11	0	0	2	0	0	0	0	0
12	0	0	0	2	2	0	0	0
13	0	1	4	4	4	4	1	0
14	0	2	3	3	4	1	0	0
Frauen								
15	0	3	3	1	0	0	0	0
16	0	4	4	3	2	2	2	4
17	0	4	4	3	1	0	0	0
18	2	4	2	3	4	3	4	3
19	0	3	4	4	4	4	4	4
Rangsummen:								
	66,5	93,5	105	103,5	103,5	81	70	57,5

$\chi^2 = 17 = \text{Signifikanz auf dem 5 \% - Niveau}$
bei 7 Freiheitsgraden

Legende zu Tabelle 25:

(Pathologische Gerinnungswerte der I.Phase =
QUICK-Wert, Faktor II, Faktor V und Faktor VII
bei 19 psychotisch Kranken im Verlauf von
7 Behandlungswochen und vor Beginn einer
Therapie = 0)

Tabelle 26

Versuchs- personen	Wochen							
	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Männer								
1	2	2	2	2	1	2	2	0
2	2	1	1	0	1	0	0	0
3	1	0	0	0	0	1	1	1
4	1	1	1	2	1	1	1	0
5	0	1	0	1	2	1	0	0
6	0	1	0	3	2	1	0	0
7	1	2	1	1	1	1	1	1
8	1	2	1	3	2	1	0	0
9	0	1	1	2	2	0	0	0
10	1	2	2	2	2	2	3	1
11	1	0	1	2	1	0	0	0
12	0	1	1	0	0	0	0	0
13	1	1	2	1	1	1	0	0
14	0	1	2	0	2	0	0	0
Frauen								
15	0	0	0	0	1	2	0	0
16	0	1	0	0	0	0	1	1
17	0	2	2	0	0	0	0	0
18	1	0	1	1	1	0	2	1
19	0	2	2	1	2	2	1	1
Rangsummen:	76	102,5	98	88,5	101	83,5	76,5	53

$$\chi^2 = 9 = \text{keine Signifikanz bei } 7 \text{ Freiheitsgraden}$$

(Pathologische Gerinnungswerte beim PVT, Fibrinogen und Thrombocyten bei 19 psychotisch Kranken im Verlauf von 7 Behandlungswochen und vor Beginn einer klinischen Therapie = 0)

b. Tabellen für die Ergebnisse des WILCOXON-Test

Tabelle 27

Versuchs- personen	0	Mittelwert 1.-4.Woche	Differenz von 0 zu (1.-4.W.)
<u>Männer</u>			
1	4	2,75	- 1,25 -
2	0	2,25	+ 2,25 +
3	4	4,00	+ 0,00
4	5	4,75	- 0,25 -
5	0	5,50	+ 5,50 +
6	3	4,00	+ 1,00 +
7	0	4,00	+ 4,00 +
<u>Frauen</u>			
17	3	4,75	+ 1,75 +
18	6	3,25	- 2,75 -
19	6	4,25	- 1,75 -

T = 15,5 = keine Signifikanz

(Feststellung eines Unterschieds zwischen den Gerinnungswerten vor Beginn der Therapie und dem Mittelwert von 1. bis 4. Behandlungs-woche bei 10 vorbehandelten Patienten)

Tabelle 28

Versuchs- personen	O.	Mittelwert 1.-4.Woche	Differenz von 0 zu (1.-4.W.)
Männer			
8	1	4,50	+ 3,50 +
9	0	4,25	+ 4,25 +
10	1	4,50	+ 3,50 +
11	0	2,50	+ 2,50 +
12	3	3,00	+ 0,00
13	1	1,50	+ 0,50 +
14	0	1,50	+ 1,50 +
Frauen			
15	0	2,00	+ 2,00 +
16	0	3,50	+ 3,50 +

T = 0 = Signifikanz auf dem
1 % - Niveau

(Feststellung eines Unterschieds zwischen
den Gerinnungswerten vor Beginn der Therapie
und dem Mittelwert von 1. bis 4. Behandlungs-
woche bei 9 nicht vorbehandelten Patienten)

c. Tabellen zur Berechnung der Korrelations-
koeffizienten τ nach KENDALL

Tabelle 29

Versuchs- personen	1.	2.	3.	Wochen 4.	5.	6.	7.	gesamt	Dosierung in "T.E."
Männer									
1	4	5	3	2	4	3	0	21	20580
2	5	5	4	3	3	3	2	25	41133
3	3	3	3	4	5	5	5	28	38317
4	4	4	6	5	2	3	0	24	15900
5	1	0	5	4	4	2	0	16	3600
6	4	4	6	5	2	2	0	23	900
7	4	5	5	5	5	5	5	34	20700
Frauen									
17	6	6	3	1	0	0	0	16	14250
18	4	3	4	5	3	6	4	29	67700
19	5	6	5	6	6	5	5	38	37045

"T.E." = Taxilan-Einheiten

KENDALL's $\tau = 0,55$ = Signifikanz auf
dem 5 % - Niveau

(Feststellung eines Zusammenhangs zwischen Dosierungs-
menge und Anzahl der pathologischen Gerinnungswerte
bei 10 vorbehandelten Patienten im Verlauf von
7 Behandlungswochen)

Tabelle 30

Versuchs- personen	Wochen							gesamt	Dosierung in "T.E."
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.		
Männer									
8	6	4	5	3	2	0	0	20	21600
9	1	1	2	6	2	0	0	12	14580
10	3	3	3	3	3	4	1	20	20900
11	0	2	2	1	0	0	0	5	9100
12	1	1	2	2	0	0	0	6	12200
13	2	6	5	5	5	1	0	24	27000
14	3	5	3	6	1	0	0	18	16150
Frauen									
15	3	3	2	2	2	0	0	12	12335
16	5	4	3	4	2	2	5	25	32550

"T.E." = Taxilan-Einheiten

KENDALL's $\tau = 0,94$ = Signifikanz auf
dem 1 % - Niveau

(Feststellung eines Zusammenhangs zwischen
Dosierungsmenge und Anzahl der pathologischen
Gerinnungswerte bei 9 nicht vorbehandelten
Patienten im Verlauf von 7 Behandlungswochen)

C. Tabelle zur Klassifizierung der Patienten

Tabelle 31

V p	Name	Alter	Diagnose	Gesamtdosierungs- menge in "T.E."
1	H., H.J. ♂	21 J.	Hebephrenie +	20.580
2	W., H.J. ♂	23 J.	Schizophrenie +	41.133
3	K., P. ♂	26 J.	Schizophrenie +	38.317
4	S., M. ♂	27 J.	Schizophrenie +	15.900
5	Z., L. ♂	22 J.	Verdacht auf Psychose +	3.600
6	P., H. ♂	44 J.	Cyclophrenie + manische Phase	900
7	J., H. ♂	16 J.	psychotische Episode +	20.700
8	E., M. ♂	26 J.	paranoide Psychose -	21.600
9	W., H. ♂	27 J.	paranoide Psychose -	14.580
10	K., C. ♂	46 J.	paranoide Psychose -	20.900
11	S., G. ♂	32 J.	Verdacht auf Psychose -	9.100
12	T., E. ♂	61 J.	Verdacht auf Psychose -	12.200
13	K., K.P. ♂	27 J.	Schizophrenie -	27.000
14	W., U. ♂	28 J.	Schizophrenie -	16.150
15	I., M. ♀	39 J.	Schizophrenie -	12.335
16	H., R. ♀	18 J.	Schizophrenie -	32.550
17	L., B. ♀	34 J.	Schizophrenie +	14.250
18	M., A. ♀	22 J.	Hebephrenie +	67.700
19	G., G. ♀	29 J.	Schizophrenie +	37.045

V_p = Versuchspersonen

+ = vorbehandelt

"T.E." = Taxilan-Einheiten

- = nicht vorbehandelt

XI. LITERATURVERZEICHNIS

A. Monographien:

1. BIGGS, R., a. R.G. MACFARLANE: Human Blood Coagulation and its Disorders, 3.Ed., pp 474
Blackwell Scientific Publ., Oxford 1962
2. DEGKWITZ, R.: Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967
3. HEILMEYER, L. u. A. HITTMAIR (Hrsgb.): Handbuch der gesamten Hämatologie, Band II
Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1960
4. HIEPLER, E.: Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmungen
Laborarzt-Verlag, Würzburg
5. JÜRGENS, R. u. E. DEUTSCH (Hrsgb.): Hämorrhagische Diathesen
Int.Symp., Wien 1955
Springer-Verlag, Wien 1955
6. KÄHLER, H. J.: Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967
7. KRANZ, H. u. K. HEINRICH (Hrsgb.): Begleitwirkungen und Misserfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie
Symp.Univ.-Nervenlinik Mainz, Bad Kreuznach 3./4.April 1964
Thieme, Stuttgart 1964

8. LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik
Verlag Anton Hain,
Meisenheim am Glan 1962
9. PERLICK, E.: Antikoagulantien
VEB Thieme, Leipzig 1959
- B. Einzelarbeiten:
10. ANGST, J.: Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka
Praxis 49, 506 (1960)
11. BARSÁ, J.A., a. N.S.KLINE: A comparative study of reserpine, chlorpromazine, and combined therapy
Arch.Neurol.Psychiat.
76, 90 (1956)
12. BERZEWSKI, H.: Die medikamentöse Dauertherapie der Schizophrenen
Pharmakotherapie 2, 181 (1964)
13. CHILDERS, R.T., jr.: Non-thrombocytopenic purpura in chlorpromazine therapy
Dis.Nerv.Syst. 18, 307 (1957)
14. COOK, G.C., a. SHERLOCK, S.: Jaundice and its relation to therapeutic agents
Lancet 1965/I, 175
15. COPER, H. u. H.SELBACH: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie
Internist 8, 313 (1967)

16. COURVOISIER, S., J. FOURNEL,
R. DUCROT, M. KOLSKY et
P. KOETSCHET:
Propriétés pharmacodynamiques
du chlorhydrate de chloro-3-
(diméthylamino-3'-propyl)-10-
phénothiazine (4.560 R.P.);
étude expérimentale d'un nouveau
corps utilisé dans l'anesthésie
potentialisée et dans l'hiber-
nation artificielle
Arch.int.pharmacodyn.
92, 305 (1953)
17. DAVIE, E.W., a. O.J. RATNOFF: Waterfall sequence for
intrinsic blood clotting
Science 145, 1310 (1964)
18. DEGKWITZ, R.:
Experimentelle Untersuchungen
zur photodynamischen Wirkung
von Psycholeptika
erschienen in: 7, S.115
19. DELAY, J., P. PICHOT,
Th. LEMPERIERE et R. BAILLY: L'emploi de la thioridazine
en psychiatrie.
Problèmes de la posologie et
des effets secondaires
Encéphale 53, 192 (1964)
20. DEUTSCH, E.:
Psyche und Blutgerinnung
in: H. HOFF, H. TSCHABITSCHER
u. K. KRYSPIN-EXNER (Hrsgb.):
"Muskel und Psyche"
Symp. a. d. Psychiat. u. Neurol.
Klinik der Univ. Wien 1963, S.167
S. Karger, Basel-New York 1964
21. DEUTSCH, E.:
Pathophysiologie der plasmatisch
bedingten Koagulopathien
erschienen in: 5, S.71
22. DEUTSCH, E. u. W. SCHADEN:
Zur Reinigung und Charakteri-
sierung des VII. Blutgerinnungs-
faktors
Biochem. Zschr. 324, 266 (1953)

23. DOLLE, W. u. G.A.MARTINI: Gelbsucht mit Verschluss-syndrom als Leitsymptom bei Virushepatitis, Arzneimittelschäden in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen
Acta hepato-splenol. 6,
138 und 225 (1957)
24. FLEISCHHACKER, H.: Medikamentös bedingte hämorrhagische Diathesen
erschieden in: 5, S.142
25. FLÜGEL, F. u. D.BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung
Dtsch.med.Wschr. 1956, 2071
26. FRANCHINI, C.: Syndrome emorragica piatrinopenica comparsa nel corso di terapia del sonno prolungato
Nevrasse(Torino)6, 278(1956)
27. GEBHART, W.F., R.A.Van OMMEN, I.J.McCORMACK u. Ch.H.BROWN: Chloromazine jaundice
Arch.int.Med. 101, 1085(1958)
28. GIACOBINI, E., a. B.LASSENUS: Chlorpromazine in psychiatric patients.
Disturbances and complications
Nord.Med. 52, 1693 (1954)
29. GRAHMANN, H. u. U.PETERS: Durch Psychopharmaka induzierte und provozierte Psychosen, ihre Psychopathologie und ihre therapeutische Bedeutung
Nervenarzt 33, 398 (1962)
30. GRAHMANN, H. u. R.SUCHENWIRTH: Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromazin- und Reserpinbehandlung endogener Psychosen
Nervenarzt 30, 224 (1959)

31. HÄFNER, H.:
Komplikationen der Behandlung
mit Neuroleptika in der Klinik
erschienen in: 7, S.83
32. HÄFNER, H. u. I. BREHM:
Thrombosen und Embolien als
Komplikationen der Behandlung
mit Psychopharmaka
Fortschr. Med. 12, 491 (1963)
33. HÄFNER, H. u. J. KUTSCHER:
Komplikationen der klinischen
Behandlung mit Psychopharmaka
Ärztl. Forsch. 18, 18 (1964)
34. HELMCHEN, H.:
Delirante Abläufe unter
psychiatrischer Pharmakotherapie
Arch. Psychiat. Nervenkr.
202, 395 (1961)
35. HELMCHEN, H. u. H. HIPPIUS:
Psychische Nebenwirkungen der
psychiatrischen Pharmakotherapie
erschienen in: 7, S.29
36. HIOB, J. u. H. HIPPIUS:
Überempfindlichkeitserscheinungen
der Haut durch Megaphen
Ärztl. Wschr. 1955, 501
37. HIOB, J., H. HIPPIUS u.
K. KANIG:
Über die Bedeutung "körperlicher
Nebenwirkungen" bei der
Pharmakotherapie der Psychozen
Wien. Zschr. Nervenhk. 15, 135
(1956)
38. HIPPIUS, H.:
Therapeutisch unerwünschte
Wirkungen der modernen Psycho-
pharmaka
I. Mitteilung: Phenothiazin-
Derivate und verwandte Verbin-
dungen
Internist 1, 453 (1960)
39. HIPPIUS, H.:
Nebenwirkungen der Psychonharmaka
Anglo-German Med. Rev. 3, 58 (1965)

40. HIPPIUS, H., K. KANIG u.
H. SELBACH: Nebenwirkungen und Gefahren
bei der Anwendung von Psycho-
pharmaka
Ber. 4. Internat. Kongr. d.
Internat. Föd. f. Hyg. und
Präventivmed., Wien 1965, S. 57
41. HIPPIUS, H. u. H.-D. KORENKE: Therapeutisch unerwünschte
Wirkungen der modernen Psycho-
pharmaka
II. Mitteilung: Monoaminoxydase-
Inhibitoren
Internist 1, 461 (1960)
42. HIRSCHMANN, J. u. W. ROOS: Begleitwirkungen hoher
Phenothiazingaben bei geistes-
gesunden Patienten höheren Lebens-
alters mit chronischen Schmerz-
zuständen
erschieden in: 7, S. 64
43. HOLLISTER, L. E.: Allergic reactions to
tranquillizing drugs
Ann. int. Med. 49, 17 (1958)
44. HUGUENARD, P.: Hibernation artificielle
(Progrès récents)
Anaesthesist 3, 32 (1954)
45. HURT, P. u. T. WEGMANN: Protahierter Largactilikterus
mit Übergang in primäre biliäre
Zirrhose
Acta hepato-splenol. 8, 87 (1961)
46. JANACEK, J. a. B. C. SCHIELE: Preliminary investigation of
SKF 10810: An early clinical
trial using:
"Basic clinical controles"
Psychopharmacologia 6, 462 (1964)
47. JÜRGENS, R.: Pathophysiologie und Klinik
der Thrombopathien
erschieden in: 5, S. 4

48. KÄHLER, H.J.:
II. Neuroleptica und Anti-histaminica
Ihre erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen
Erg.inn.Med.Kinderhk.
N.F.13, 44 (1960)
49. KEUP, W.:
Effect of phenothiazine derivatives on liver function
Dis.Nerv.Syst. 20,
Monogr.sppl.: 161 (1959)
50. KOLLER, F.:
Klinik und Therapie der plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen
erschienen in: 5, S.89
51. KOLLER, F.:
Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung
Dtsch.med.Wschr.1956, 516
52. KOLLER, F., A.LOELIGER, a.
F.DUCKERT:
Experiments on a new clotting factor (Factor VII)
Acta haematol. 6, 1 (1951)
53. KOPERA, H.:
Pharmakologie des Chlorpromazin (Largactil, Megaphen)
Wien.klin.Wschr.1955, 867 u.887
54. LABHARDT, F.:
Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie
8.Largactil-Symp., Basel 1953
Schweiz.Arch.Neurol.
Neurochir.Psychiat.73, 338 (1954)
55. LASCH, H.G., H.H.SESSNER,
K.SPOHN, E.KOLB, J.HEINZEL
u. R.KRATZERT:
Blutgerinnung bei tiefer Hypothermie
Klin.Wschr. 1959, 182
56. LÜSCHER, E.u.A.LABHART:
Blutgerinnungsstörungen durch β -Y-Globuline. Zur Kenntnis der Gerinnungsstörungen durch körpereigene Antikoagulantien
Schweiz.med.Wschr.1949, 598

57. LÜSCHER, E., A. LABHART u.
E. UEHLINGER: Blutgerinnungsstörungen durch
körpereigene Antikoagulantien
bei Hyperglobulinämie
Helv. med. Acta 16, 283 (1949)
58. MACFARLANE, R. G.: An enzyme cascade in the blood
clotting mechanism, and its
function as a biochemical
amplifier
Nature 202, 498 (1964)
59. MARGGRAF, W.: Veränderungen der Blutgerinnung
in der vegetativen Blockade
Acta neurochir. Suppl. ad
vol. 3: 112 (1956)
60. MARKOSSIAN, A. A. et
G. A. YAKOUNINE: Role regulateur de l'excitance
cerebrale et de la formation
reticulée dans les processus
de la coagulation sanguine
Hemostase 1, 125 (1961)
61. MEIER-EWERT, K., H. H. BAUMGART
u. P. FRIEDENBERG: Thromboembolische Komplikationen
bei neuro- und thymoleptischer
Behandlung
Dtsch. med. Wschr. 1967, 2174
62. MELROSE, A. G., a. J. R. ROY: Late prognosis of chlorpromazine
jaundice
Brit. med. J. 1959/I, 818
63. MIESCHER, P.: Immunothrombopenien
erschienen in: 5, S. 37
64. OSTEN, W.: Prophylaxe der Phlebothrombose
Ärztl. Wschr. 1956, 152
65. OWREN, P. B.: Die Blutgerinnung
erschienen in: 3

66. ÖZEK, M. u. R.S.GEREDE: Blutgerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Psychosen
Arch.Psychiat.Nervenkr.
193, 630 (1955)
67. PERLICK, E., O.DIESNER u. F.FLEMMING: Gerinnungsfaktoren und neuro-vegetatives System
3.Mitteilung: Fibrinolyse im Verlauf der potenzierten Narkose und der lytischen Schlaftherapie
Zschr.ges.Med.10, 480 (1955)
68. PÖLDINGER, W.: Die körperlichen und seelischen Begleiterscheinungen der psychiatrischen Pharmakotherapie
Praxis 53, 1559 (1964)
69. RÜTTNER, J.R., R.RONDEZ u. C.MAIER: Chlorpromazin - Ikterus, eine Form der cholestatischen Hepatose
Dtsch.med.Wschr. 1962, 1107
70. SARTORI, C.: Die Blutgerinnung bei der venösen Stase
Münch.med.Wschr.1958, 481
71. SATTES, H.: Psychopharmaka
Hippokrates 35, 806 (1964)
72. SCHATTENFROH, C.: Zur Megaphenwirkung auf Leber und Nebennierenrinde der Ratte
Langenbecks Arch.klin.Chir.
294, 230 (1960)
73. SCHOEN, R.: Klinik und Therapie der Thrombopenien
erschienen in: 5, S.23
74. SCHWICK, G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen
Laboratoriumsblätter der Behringwerke 1, 106 (1961)

75. SUCHENWIRTH, R.: Thrombosen bei Neuroleptika-
behandlung
erschienen in: 7, S.109
76. TORRE, M., R. SCORCELLA et
A. ZANALDA: Modifications biochimique subies
par les malades traités avec
la chlorpromazine
in: DELAY, J. (Chairman)
Colloque international sur
la chlorpromazine et les
médicaments neuroleptiques
en thérapeutique psychiatrique
Paris, 20.-22. Octobre 1955
G. Doin et Cie, Paris 1956,
pp 659
77. Van De LOO, J. u. R. GROSS: Blutgerinnung und Fibrinolyse
BAYER, Leverkusen,
Pharmazeutisch-wiss. Abteilung,
1965
78. WAGENSOMMER, J.: Therapeutisch unerwünschte
Wirkungen der Neuroleptika
Inaug.-Diss., Med. Akademie
Düsseldorf 1963
79. WAITZKIN, L.: Probable hepatic allergy to
chlorpromazine and deliberate
desensitization
Ann.int.Med. 53, 116 (1960)
80. WIRTH, W.: Zur Pharmakologie der Hibernation
Zbl.Neurochir. 14, 225 (1954)
81. WIRTH, W.: Zur pharmakologischen Wirkung
von Promazin
Arzneim.-Forsch. 8, 507 (1958)
82. WIRTH, W.: Allgemeiner Überblick über
Neuroleptika
Monatsk. Ärztl. Fortb. 2, 382 (1959)
83. WORTIS, J.: Physiological treatment
Amer. J. Psychiat. 116, 595 (1960)

Herrn Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS
danke ich für die wertvollen Anregungen,
sein stetes Interesse und die Förderung, die
die Anfertigung dieser Arbeit an der
Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin ermöglichten.

Herrn Professor Dr.med., Dr.rer.nat Günter FUCHS
danke ich für die freundliche Beratung bei
den statistischen Problemen dieser Arbeit.

Der Deutschen Hoffmann-La Roche AG. gilt mein
Dank für das großzügige Überlassen der für
die Gerinnungsuntersuchungen notwendigen
Reagenzien.

L e b e n s l a u f

Am 3.Mai 1941 wurde ich als Sohn des Berufssoldaten Wilhelm Lorbach und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Richter, in Berlin-Zehlendorf geboren.

Nach Absolvierung der sechsjährigen Grundschulzeit an der Südschule in Berlin-Zehlendorf besuchte ich seit April 1953 den neusprachlichen Zweig des Arndt-Gymnasiums in Berlin-Dahlem, an dem ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin für das Fach Humanmedizin. Hier legte ich auch die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ab. Auch während meines klinischen Studiums war ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Im September 1967 bestand ich hier mein medizinisches Staatsexamen.

Am 6.Oktober 1967 heiratete ich die Medizinalassistentin Angelika Lorbach, geb. Gugger.

Vom 1.November 1967 bis zum 30.April 1968 arbeitete ich auf der Inneren Abteilung und der Abteilung für Langfristig-Kranke am Städtischen Behring-Krankenhaus in Berlin-Zehlendorf. Seit dem 1.Mai 1968 bin ich an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Psychiatrie I und Neurologie I, sowie Psychiatrie II) beschäftigt.

Mit dem experimentellen Teil der vorliegenden Dissertation begann ich während meines klinischen Studiums und setzte die Arbeit während meiner Medizinalassistentenzeit an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin fort.

